

**RADIOIMMUNOASSAY FÜR SOMATOMEDIN-B  
IM SERUM**

**Untersuchung zur Pathogenese des Minderwuchses  
juveniler Diabetiker**

Walter Seeholzer

1980







Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

RADIOIMMUNOASSAY für SOMATOMEDIN-B im SERUM

Untersuchung zur Pathogenese des Minderwuchses

juveniler Diabetiker

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Seeholzer

aus

Erding

Jahr

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1980



## INHALTSVERZEICHNIS

### 1. EINLEITUNG: Warum Theater?

- 1.1.1. Spieltheater (S. 18)
- 1.1.2. Schauspieltheater (S. 19)
- 1.1.3. Musiktheater (S. 20)
- 1.1.4. Puppentheater (S. 21)
- 1.2. Theaterformen (S. 22)

### 2. THEATRALISIERUNG: THEATRALISIERUNG

- 2.1. Merkmale des Theatralischen
- 2.2. Synonym: in Dankbarkeit

### 3. THEATRALISIERUNG: THEATRALISIERUNG

- 3.1. Theatertheorie
- 3.2. Theaterpraxis
- 3.3. Theaterkritik

### 4. THEATRALISIERUNG: THEATRALISIERUNG

- 4.1. Theatertheorie (S. 23)
- 4.1.1. Theatertheorie (S. 23)
- 4.1.2. Theaterpraxis (S. 24)
- 4.1.3. Theaterkritik (S. 25)
- 4.1.4. Theaterwissenschaft (S. 26)
- 4.2. Theaterpraxis (S. 27)
- 4.3. Theaterkritik (S. 28)

### 5. THEATRALISIERUNG: THEATRALISIERUNG

- 5.1. Theatertheorie (S. 29)
- 5.2. Theaterpraxis (S. 30)
- 5.3. Theaterkritik (S. 31)
- 5.3.1. Theatertheorie (S. 32)
- 5.3.2. Theaterpraxis (S. 33)
- 5.3.3. Theaterkritik (S. 34)

### 6. THEATRALISIERUNG: THEATRALISIERUNG

- 6.1. Theatertheorie (S. 35)
- 6.2. Theaterpraxis (S. 36)
- 6.3. Theaterkritik (S. 37)
- 6.3.1. Theatertheorie (S. 38)
- 6.3.2. Theaterpraxis (S. 39)

### 7. ZUSAMMENFASSUNG

### 8. LITERATUR



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551913\\_0081](https://archive.org/details/IA41551913_0081)

## INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG: Sulfation Factor.
  - 1.1. Somatomedinaktivität
    - 1.1.1. Somatomedinaktivität in vivo
    - 1.1.2. Somatomedinaktivität in vitro
    - 1.1.3. Einzelsubstanzen
  - 1.2. Somatomedin-B
2. JUVENILER DIABETES MELLITUS
  - 2.1. Minderwuchs bei juvenilem Diabetes
  - 2.2. Somatomedinaktivität und Diabetes
3. PATIENTENGUT
  - 3.1. Kontrollkollektiv
  - 3.2. Serumpool
  - 3.3. Juvenile Diabetiker
4. METHODIK
  - 4.1. Radioimmunoassay für Somatomedin-B
    - 4.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay
    - 4.1.2. Material
    - 4.1.3. Gewinnung der Serumproben
    - 4.1.4. Durchführung des Radioimmunoassay
  - 4.2. Auswertung
  - 4.3. Kontrolle
5. ERGEBNISSE
  - 5.1. Kontrollkollektiv
  - 5.2. Serumpool
  - 5.3. Juvenile Diabetiker
    - 5.3.1. - mit ausgeglichener Stoffwechsellage Gruppe I
    - 5.3.2. - mit schwankender Stoffwechsellage Gruppe II
    - 5.3.3. - mit Stoffwechselentgleisung Gruppe III
6. DISKUSSION
  - 6.1. Kontrollkollektiv
  - 6.2. Serumpool
  - 6.3. Juvenile Diabetiker
    - 6.3.1. - mit Wachstumsrückstand
    - 6.3.2. Verlaufsbeobachtungen
7. ZUSAMMENFASSUNG
8. LITERATUR

## DARSTELLUNGEN UND TABELLEN

|         |     |                                                                            |
|---------|-----|----------------------------------------------------------------------------|
| Tabelle | I   | Wichtige biologische Charakteristika einiger gereinigter Wachstumsfaktoren |
|         | II  | Kontrollkollektiv                                                          |
|         | III | Juvenile Diabetiker                                                        |
|         | IV  | Pipettierschema für den Ansatz des RIA für Somatomedin-B                   |
|         | V   | Wichtigste Werte der acht Assays                                           |

### Darstellung

- 1 Schematisierte Darstellung des RIA für Somatomedin-B
- 2 Schematisierte Darstellung einer Eichkurve
- 3 Altersabhängigkeit von Somatomedin-B
- 4 Somatomedin-B-Werte juveniler Diabetiker im Vergleich zum Kontrollkollektiv
- 5 Altersabhängigkeit von Somatomedin-B  
Vergleich von juvenilen Diabetikern mit dem Kontrollkollektiv

## 1. EINLEITUNG :

### SULFATION FACTOR

In ihrer inzwischen klassischen Studie zeigten SALMON und DAUGHADAY 1957, daß Wachstumshormon nicht direkt metabolisch auf das Knorpelgewebe wirkt, sondern daß dabei weitere Serumfaktoren eine Rolle spielen (87, 88, 109).

Bei der Entwicklung eines verbesserten Bioassays für Wachstumshormon beobachteten sie, daß normales Serum die  $^{35}\text{SO}_4$ -Aufnahme in die Proteoglycane von Rattenknorpel in vitro stimuliert, während Serum von hypophysectomierten Ratten oder von Kindern mit Hypopituitarismus nicht in dieser Weise wirkt. Auch bei direkter in-vitro-Zugabe von Wachstumshormon bleibt die Stimulation aus. Nach vorheriger invivo-Behandlung mit Wachstumshormon ist jedoch ein Anstieg des  $^{35}\text{SO}_4$ -Einbaus in die Knorpel in vitro zu verzeichnen. Da Wachstumshormon selbst im Assay inaktiv ist, kann nur ein wachstumshormonabhängiger Plasmafaktor, der in vivo durch Wachstumshormon stimuliert wird, den  $^{35}\text{SO}_4$ -Einbau bewirken. Dieser wurde von DAUGHADAY "Sulfation factor" genannt (20).

Schon bald stellte sich heraus, daß die Sulfation Factors eine wesentlichere Rolle im somatischen Wachstum spielen als ursprünglich angenommen. Der Name "Sulfation factor" wurde deshalb 1972 durch den umfassenderen Terminus "Somatomedin" ersetzt. Dabei bezieht sich das Praefix -Somato- auf die hormonale Beziehung zum Somatotrophin, während das Suffix -Medin- den Intermediärcharakter der Wachstumsstimulation bezeichnet (25).

HALL und VAN WYK schlugen vor, den Namen "Somatomedin"

Generic-name für Substanzen zu verwenden, die

- wachstumshormonabhängig sind
- wachstumsfördernden Effekt haben
- und insulinähnlich auf ihre Zielgewebe wirken.

Die einzelnen Zugehörigen dieser Klasse sollten durch Buchstaben gekennzeichnet werden (109).

In den Bioassays der frühen Untersuchungen wachstumsstimulierender Substanzen konnte jedoch nur die Gesamtheit der "Somatomedine" erfaßt werden. Ein Großteil der Autoren spricht deshalb vom Sammelbegriff der Somatomedinaktivität (12).

### 1.1. Somatomedinaktivität (SMA)

Diese wurde in Plasma, Cerebrospinalflüssigkeit (5, 14), Leber, Niere, Muskel und Lymphe nachgewiesen (27, 51, 70-72, 88). Der genaue Mechanismus der Bildung und Sekretion ist bis heute unbekannt – es spricht jedoch vieles dafür, daß der Hauptentstehungsort die Leber ist :

- In vitro perfundierte Rattenlebern setzen Somatomedinaktivität frei. Lebern hypophysektomierter Ratten setzen weniger SMA frei als normale (27, 70, 71, 114).
- Nach in vitro Perfusion mit Wachstumshormon setzen beide Gruppen mehr SMA frei als eine Kontrollgruppe ohne Wachstumshormonperfusion (27).
- Nach Hepatektomie nimmt die Serum-SMA bei Ratten ab (103).
- Patienten mit Leberzirrhose und manifesten Leberkrankheiten zeigen eine erniedrigte SMA (93, 98, 115).
- SMA-ähnliche Peptide wurden in Metastasen von Rattenleberzelltumoren gefunden (96).

Somatomedinaktivität wird von der Leber anscheinend in Verbindung mit einem hoch-molekularen Protein freigesetzt. Der Transportmechanismus aus der Leberzelle ins Plasma ist unbekannt. Im Plasma ist die Somatomedinaktivität mit einem Protein assoziiert, dessen Molekulargewicht mehr als 50.000 beträgt. Die Somatomedinaktivität von Menschen hat eine Halbwertszeit von ca. zwölf Stunden (31, 28, 107).

#### 1.1.1. Somatomedinaktivität in vivo

Eine Veränderung der Somatomedinaktivität gegenüber dem Normbereich ist bei vielen klinischen Krankheitsbildern nachgewiesen. Bei den folgenden Erkrankungen mit Wachstumsstörungen scheint eine enge Beziehung zwischen Wachstumshormonspiegel, Somatomedinaktivität und Körpergröße zu bestehen.

- Hypophysärer Zwergwuchs (1, 2, 8, 22, 45, 48, 49, 63, 67, 91). Während der Langzeitbehandlung von Patienten mit hypophysärem Zwergwuchs mit Wachstumshormon besteht eine streng positive Korrelation zwischen dem Ansteigen der Wachstumsrate und der Somatomedinaktivität. Ein Beginn des Anstiegs der Somatomedinaktivität ist dabei nach drei Stunden zu verzeichnen, das Maximum ist nach 24 Stunden erreicht (1, 2, 22, 26, 48, 50, 91, 92). Bei spontanem oder chirurgisch induziertem Hyposomatotrophismus ist die Somatomedinaktivität mit einer Halbwertszeit von drei bis vier Stunden auf 20-40% ihres Normalwertes reduziert. Die niedrigsten Spiegel werden nach radikaler Hypophysektomie gefunden. Nach exogener Wachstumshormontherapie geht die Soma-

tomedinaktivität auf Normalwerte zurück (4, 16, 20, 24, 32).

- Akromegalie

Bei Akromegalie mit erhöhtem Wachstumshormonspiegel ist die Somatomedinaktivität gewöhnlich erhöht. Die Korrelation zwischen Wachstumshormonspiegel und Somatomedinaktivität ist jedoch nicht mehr eindeutig (45, 49, 63, 67, 91).

- Ullrich-Turner Syndrom

Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom zeigen normale oder leicht erhöhte Plasmawachstumshormonspiegel und Somatomedinaktivität. Während der Östrogentherapie wird die Somatomedinaktivität supprimiert, obwohl es zu einem leichten Anstieg des Wachstumshormons kommt (86).

- Minderwuchs bei emotionaler Deprivation:

Dieses Syndrom ist durch schwierige Familienverhältnisse, Mangelernährung, retardiertes Skelettalter und einen spontanen Wachstumsschub nach intensiver stationärer psychiatrischer Behandlung von Eltern und Kind gekennzeichnet. Die Somatomedinaktivität und der Wachstumshormonspiegel sind beide anfangs niedrig und steigen während des Wachstumsschubs an (80).

### Somatomedinaktivität bei weiteren klinischen Erscheinungsbildern.

Kinder mit Nierenfehlern und Wachstumsrückstand zeigen normale oder leicht erhöhte Wachstumshormonspiegel bei leicht erniedrigter SMA. Nach Dialyse, Nephrektomie oder Transplantation steigen in manchen Fällen sowohl Wachstumsrate als auch SMA (84, 98, 85).

Bei Kindern unter Steroidtherapie ist die SMA erniedrigt, die Wachstumshormonsekretion jedoch normal. Es haben sich Anzeichen dafür ergeben, daß Glukokorticoide die Bildung von SMA und dessen Wirkung auf Knorpel unterdrücken. Bei der Intervalltherapie erreichen wachstumsretardierte Kinder wieder normale Wachstumsraten (29, 34).

Bei schwerer Mangelernährung ist die SMA stark reduziert. Nach ausgeglichener Nahrungszufuhr bei Kwashiorkor und Marasmus gehen SMA und Wachstumshormonspiegel auf Normalwerte zurück (43, 77, 78, 81).

Patienten mit Leberzirrhose haben trotz hoher Wachstumshormonspiegel erniedrigte SMA (98, 115).

Die oben genannten Krankheitsbilder unterstützen die Hypothese, daß ein Negativ-Feedback-Mechanismus zwischen Wachstumshormonsekretion und SMA besteht (12).

Sehr interessant ist das paradoxe Wachstum von Craniopharyngiomepatienten. Präoperativ zeigen diese Kinder oft Minderwuchs. Nach der Operation ist trotz nicht vorhandenem Wachstumshormon die SMA normal

und die Wachstumsrate steigt. Neuere Erkenntnisse unterstützen die Hypothese, daß eine postoperative Überernährung, die zu erhöhter Insulinsekretion führt, für die Angleichung der SMA und das lineare Wachstum verantwortlich ist (12, 20, 37, 62, 18, 36).

Es scheint deshalb eine enge Beziehung zwischen Wachstumshormon, SMA, Ernährungsstatus und Insulin zu bestehen. Patienten mit Craniopharyngiom haben präoperativ oft eine verminderte Nahrungsaufnahme und einen daraus resultierenden Hypoinsulinismus. Wegen ihres erniedrigten Wachstumshormonspiegels sind sie deshalb nicht in der Lage, genügend SMA zu bilden. Nach der Operation führt die Hyperphagie ohne weitere Wachstumshormonsekretion zu SMA-Bildung und Steigerung der Wachstumsrate (17, 20).

### 1.1.2. Somatomedinaktivität in vitro

Die Somatomedinaktivität wurde in vitro in Bioassays, Zellkulturen, Rezeptorstudien und Radiorezeptorassays erforscht, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Die wichtigsten Ergebnisse waren:

Somatomedinaktivität stimuliert

- den Sulfateinbau in Knorpelchondroitin (20, 87, 88)
- den Thymidineinbau in Knorpelzell-DNA (23)
- den Uridineinbau in Knorpelzell-RNA (89)
- die Umwandlung von Prolin in Hydroxyprolin im Kollagenstoffwechsel (21)
- den Einbau von Leucin in Protein-Polysaccharidkomplexe (89)
- die Umwandlung von  $^{14}\text{C}$ -Glucose in  $^{14}\text{CO}_2$  im

- Rattenfettgewebe (47)
- das isolierte Rattenzwerchfell insulinartig (90)

### 1.1.3. Einzelsubstanzen

In den siebziger Jahren konnten entscheidende Erfolge bei der Isolierung und chemischen Charakterisierung der Somatomedine gemacht werden.

UTHNE und HALL fanden heraus, daß die Somatomedinaktivität im Plasma von Akromegaliepatienten an Proteine mit hohem Molekulargewicht gebunden war. Nach Eisessig-äthanolextraktion wurden bis zu 40% der ursprünglichen Aktivität in neutralen oder basischen Peptidfraktionen mit einem Molekulargewicht unter 10.000 Dalton gefunden. Dies eröffnete den Weg zu preparativen Methoden an verschiedenen Cohnfraktionen, die bei der industriellen Fraktionierung von Humanplasma gewonnen wurden (46).

Aus vielen Tonnen Plasma isolierten UTHNE und HALL Somatomedin-A, ein neutrales Peptid von 7000 Dalton MG das im Hühnerembryo-Bioassay aktiv war (37, 40, 46, 95, 100).

Ein saures Peptid von geringerem MG - Somatomedin-B- stimulierte den Einbau von Thymidin in menschliche Fibroblasten und glia-ähnliche Zellen (38, 39).

VAN WYK isolierte Somatomedin-C, ein argininreiches basisches Peptid der gleichen Größe wie Somatomedin-A (11, 110).

In Kälberserum wurden einige Peptide entdeckt, die

das Wachstum von Fibroblasten im Hühnerembryo stimulieren und unter Wachstumshormonkontrolle stehen. Es handelt sich um Proteine mit einem MG von ca. 10.000. Sie wurden MSA = multiplication stimulating activity genannt (33, 75, 96).

Die wichtigsten biologischen Charakteristika der bisher gereinigten Wachstumsfaktoren zeigt folgend Tabelle I:

Eine Reihe weiterer Wachstumsfaktoren, die in den letzten Jahren isoliert werden konnten, sollen nur der Vollständigkeit halber aufgeführt werden, da sie weder chemisch noch physiologisch mit den Somatomedinen verwandt zu sein scheinen.

Es sind dies:

- Fibroblast Growth Factor (42)
- Ovarian Growth Factor (74)
- Nerve Growth Factor (120)
- Epidermal Growth Factor (15)
- Erythropoetin

TABELLE 1:

Wichtige biologische Charakteristika einiger gereinigter Wachstumsfaktoren:

( nach CHOCHINOV 12 )

| WACHSTUMSFAKTOREN | AUSGANGS<br>MATERIAL | MOL. GEW. | ISEP      | SO <sub>4</sub> | MITO-<br>GENESE | WH-ABHÄN-<br>GIGKEIT | PLASMA-<br>PROTEIN<br>CARRIER |
|-------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|----------------------|-------------------------------|
| Somatomedin-B     | Humanplasma          | 5.000     | 5, 9-6, 2 | -               | +               | +                    | +                             |
| Somatomedin-A     | Humanplasma          | 7.600     | 7, 1-7, 5 | +               | -               | +                    | +                             |
| Somatomedin-C     | Humanplasma          | 7.600     | 8, 4-9, 2 | +               | +               | +                    | +                             |
| NSILA-S           | Humanplasma          | 7.600     | 7, 5-8, 2 | +               | +               | +                    | +                             |
| MSA               | Kälberserum          | 10.000    | X         | +               | +               | u.U.                 | ?                             |

ISEP = Isoelektrischer Punkt

WH = Wachstumshormon

SO<sub>4</sub> = Stimulation der <sup>35</sup>SO<sub>4</sub>-Aufnahme im Knorpelgewebe

X = noch nicht genau bekannt

### Insulin und Somatomedin

Insulin selbst erfüllt die oben genannten Voraussetzungen für ein Somatomedin, wenn es auch das Wachstum von Knorpelgewebe in Zellkulturen nur in unphysiologisch hohen Dosen fördert. Ebenso wie Somatomedin stimuliert Insulin die Proteinsynthese im Muskel, während Wachstumshormon darauf nur einen sehr geringen Einfluß hat (30, 89, 90, 104).

HALL und UTHNE konnten zeigen, daß Somatomedin wie Insulin die Glukoseoxidation im Fettgewebe stimuliert (47, 52).

UNDERWOOD et al wiesen nach, daß Somatomedin wie Insulin ein Gegenspieler des Adrenalins bei der Lipolyse ist (102).

Nach HINZ et al verdrängt Somatomedin Insulin kompetitiv von den Bindungsstellen des Insulinrezeptors in Fettzellen, zellfreien Lebermembranzubereitungen und Chondrozyten (56). Diese Kreuzreaktionen lassen auf einen hohen Grad funktioneller Ähnlichkeit von Insulin und Somatomedin schließen.

Da aber das immunoreaktive Insulin aus dem Pankreas nur zu einem geringen Teil für die Plasmainsulinaktivität verantwortlich ist, wurde diejenige Insulinaktivität des Plasmas, die nicht durch Insulinantikörper unterdrückt werden kann, NSILA genannt. Dies ist die Abkürzung für "nonsuppressible insulinlike activity". Laut Definition fallen alle Somatomedine in diese Klasse (58, 64).

## 1.2. Somatomedin-B

Im Gegensatz zu den anderen Somatomedinen zeigt Somatomedin-B keine knorpelstimulatorische Aktivität. Wie schon erwähnt wurde diese Substanz bei der Somatomedin-A-Isolierung entdeckt und 1973 von UTHNE "Somatomedin-B" benannt (104).

Somatomedin-B fördert den  $^3\text{H}$ -Thymidineinbau in menschliche Gliazellen und die Replikation von Fibroblasten im embryonalen Lungengewebe (38, 39).

1974 konnten FRYKLUND et al. Somatomedin-B erstmals rein darstellen. Es handelt sich um ein Polypeptid aus 44 Aminosäuren mit einem MG von ca. 5.000, vier Disulfidbrücken und Aspartat bzw. Threonin am N- bzw. carboxylterminalen Ende (38, 39, 95, 112, 113).

Der isoelektrische Punkt liegt zwischen pH 5,9 und 6,4.

1977 gelang FRYKLUND und SIEVERTSSON schließlich die Analyse der Primärstruktur von Somatomedin-B:

1    2    3    4    5    6    7    8    9    10   11  
Asp-Gln-Glu-Ser-Cys-Lys-Gly-Arg-Cys-Thr-Glu-

12   13   14   15   16   17   18   19   20   21   22  
Gly-Phe-Asn-Val-Asp-Lys-Lys-Cys-Gln-Cys-Asp-

23   24   25   26   27   28   29   30   31   32   33  
Glu-Leu-Cys-Ser-Tyr-Tyr-Gln-Ser-Asn-Cys-Thr-

34   35   36   37   38   39   40   41   42   43   44  
Cys-Tyr-Thr-Ala-Glu-Cys-Lys-Pro-Gln-Val-Thr-OH

Die Primärstruktur zeigt keine offensichtliche strukturelle Verwandtschaft zu Insulin. Es besteht jedoch eine Strukturähnlichkeit zu Protease-Inhibitoren und Phospholipase, wobei die Aminosäuren 5 - 8 am N-terminalen Ende des Proteins anscheinend eine aktive Region darstellen, die mit einem Trypsin-Inhibitor identisch ist. Plasmin, Thrombin und Kallikrein werden jedoch nicht inhibiert (121).

Diese Arbeit soll nun die Somatomedin-B-Spiegel im Serum juveniler Diabetiker in Relation zur Körpergröße und Diabeteseinstellung untersuchen.

## 2. DIABETES MELLITUS

### 2.1. Minderwuchs beim juvenilen Diabetes mellitus

In der Präinsulinaera und der ersten Zeit nach Einführung des Insulins litten jugendliche Diabetiker häufig an Wachstums- und anderen physischen Entwicklungsstörungen (35, 59).

Aufgrund der ungenügenden Stoffwechselkompensation beim juvenilen Diabetes trat oft das von MAURIAC 1930 gefundene Syndrom mit Hepatomegalie, Minderwuchs, verzögerter Pubertät, lokalisierten Fettansammlungen und Puppengesicht, verzögerter Handwurzelkernentwicklung und Osteoporose auf (44).

Mit Einführung des Insulins, besserer Behandlungsmethoden und Kontrollen und ausgewogenerer Diäten konnte der "diabetische Zwergwuchs" weitgehend vermieden oder zumindest entscheidend gebessert werden (10, 57).

In einer großangelegten Studie über 1.407 juvenile Diabetiker berichteten WAGNER u. a. über 8,3% Patienten mit Wachstumsretardierung (11).

BERGQUIST (1954) und LEOPOLD (1960) zeigten, daß Diabetiker gewöhnlich zwischen der 10. und 90. Percentile der Körpergröße liegen, wobei allerdings festgestellt wurde, daß die Größenverteilung innerhalb dieser Grenzen unter der Norm lag (6, 68).

Diese Beobachtung dürfte, wie jüngere Untersuchungen (35, 65) zeigen, auch heute noch gültig sein (97, 79).

Nach BIHRER (1970) ist eine gute therapeutische Kontrolle wichtigste Voraussetzung für ein normales Wachstum juveniler Diabetiker (7).

Der Wachstumsverlauf von 76 Patienten, die zwischen drei und sechzehn Jahre lang behandelt worden waren, zeigte im Initialstadium der Krankheit, bei vorher normaler Größe, eine Wachstumsretardierung, die während des Pubertätswachstumsschubs nur zum Teil aufgeholt werden konnte. Am Ende der durchschnittlich sieben Jahre dauernden Beobachtungszeit war nur noch ein Drittel der Patienten überdurchschnittlich groß, zwei Drittel der Wachstumskurven verliefen unter der 50. Percentile, jedoch noch innerhalb der doppelten Standardabweichung. Die Durchschnittsgröße sank um 0,25 Standardabweichungen unter den Mittelwert.

Bei 32 Kindern wurde zusätzlich die Größe der Eltern berücksichtigt. Hierbei stellte sich heraus, daß die säkulare Akzeleration bei den Diabetikern deutlich schwächer war, als bei Gesunden.

Nach einer Arbeit von LEOPOLD (1960) liegen sogar 85% der Patienten, nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 6,5 Jahren unter dem normalen Mittelwert (68).

Besonders gut sind Wachstumsverzögerungen juveniler Diabetiker an der Entwicklung monozygoter, gemeinsam aufgewachsener Zwillinge zu erkennen. Gesunde monozygote Zwillinge zeigen normalerweise einen sehr ähnlichen Wachstumsverlauf und fast gleiche Endgröße (73, 94).

TATTERSALL u. a. untersuchten 35 Zwillingspaare (119). Bei elf von jenen zwölf Paaren, bei denen ein Zwilling vor der Pubertät erkrankt war, der andere nicht, stellten sie einen signifikanten Wachstumsrückstand der juvenilen Diabetiker fest. Waren beide Zwillinge erkrankt, so war kein signifikanter Größenunterschied festzustellen. Die Durchschnittsgröße lag aber niedriger als die derjenigen Zwilling-

paare, die beide erst nach der Pubertät an Diabetes erkrankt waren.

Einige Autoren (6, 65, 79, 97) berichten über eine stärkere, allerdings nicht signifikant stärkere, Wachstumsverzögerung bei Knaben im Gegensatz zu Mädchen (6, 65). Zur Zeit der Diagnose waren die Patienten in den meisten Fällen normal groß. Einige Autoren berichten sogar über eine Tendenz zu Übergröße (79, 82).

Verzögerungen des Knochenalters werden beschrieben (19, 9, 111), von anderen Autoren jedoch nicht festgestellt (35, 54). EVANS u. a. fanden bei Diabetespatienten, die länger als sechs Jahre erkrankt waren, normales Knochenalter bei signifikanter Wachstumsverzögerung. Die Ausprägung des Minderwuchses ist abhängig von der Dauer der Erkrankung (7), der Ausprägung und der therapeutischen Kontrolle (35, 119).

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß juvenile Diabetiker mit Krankheitsbeginn vor der Pubertät signifikant häufig eine Wachstumsverzögerung zeigen, die aber in den meisten Fällen im unteren Normbereich liegt. Ausgeprägter Minderwuchs dürfte nur noch selten festgestellt werden.

## 2.2. Somatomedinaktivität bei Diabetes mellitus

Über die Somatomedinaktivität bei Diabetes wird in der Literatur nur wenig berichtet. Die meisten Autoren differenzieren nicht zwischen Somatomedin-A, -B, -C, NSILA und anderen Wachstumsfaktoren, da sie die Wachstumsstimulation mit Bioassaymethoden, wie z.B. den  $SO_4$ -Einbau in Knorpelstücke gemessen haben, die eine Differenzierung nicht zulassen. Auch untereinander sind die Arbeiten nur schwer zu vergleichen, da die Untersucher verschiedene Referenzmethoden benutzen.

YDE untersuchte die Somatomedinaktivität bei 22 Patienten mit manifester Retinopathie im Bioassay. Er fand heraus, daß die Somatomedinaktivität bei Diabetikern schon im nüchternen Stadium erniedrigt ist, und ca. eine Stunde nach Glucosegabe proportional der Glucosekonzentration weiter abfällt (118).

Nach VAN DE BRANDE ist die Plasmasomatomedinaktivität bei Kindern mit Wachstumsstörungen und Diabetes erniedrigt, bei unbehandelten juvenilen Diabetikern im unteren Normbereich (108).

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang eine Untersuchung, von LAWRENCE u. a. von 1976, die die Somatomedinaktivität tierexperimentell, bei Ratten mit akut induziertem Streptozotозindidiabetes im Bioassay gemessen haben (66, 76).

Der Inaktivierung des Pankreas folgte innerhalb von 24 Stunden ein starker Serumsomatomedin-Abfall und eine Verminderung der Knorpelwachstumsaktivität auf Werte, die mit denen hypophysektomierter Ratten vergleichbar waren. Diese

niederen Werte konnten durch Wachstumshormonzugabe nicht, wohl aber durch Insulin erhöht werden. Insulin-vorbehandelte Ratten zeigten keinen Somatomedin-Abfall. Da die Zugabe von Serum diabetischer Ratten zu normalem Serum auch in diesem zu einer Erniedrigung der Somatomedinaktivität führte, nahmen LAWRENCE u. a. einen Somatomedin-Inhibitor an. Für die erniedrigte Somatomedinaktivität und die Verminderung des Knorpelwachstums machten sie einen Insulinmangel verantwortlich, der über eine Verminderung der Somatomedinaktivität zum Wachstumsrückstand führt (66). Bei Normalisierung der Blutglucose geht die Somatomedinaktivität auf Normalwerte, wobei eine negative Korrelation zwischen Blutglucose und Somatomedinaktivität festzustellen ist (118). DAUGHADAY beschreibt einen Anstieg der Somatomedinaktivität nach Perfusion von Rattenlebern mit Insulin. In einer Studie an zwölf Langzeit - allerdings nicht juvenilen - Diabetikern fanden MARGO u. a. jedoch erhöhte Somatomedinspiegel ohne Korrelation zur Blutglucose. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Retinopathie und/oder Proteinurie konnten dabei nicht festgestellt werden (69).

Ob bei juvenilen Diabetikern ein Zusammenhang zwischen Somatomedin-B-Plasmaspiegel, Wachstumsrückstand und Einstellung der Insulintherapie besteht, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

### 3. PATIENTENGUT

#### 3.1. Kontrollkollektiv

Die Serumproben des Kontrollkollektivs stammen aus dem klinisch-chemischen Labor der Universitäts-Kinderklinik.

Es handelt sich um 24 Patienten im Alter zwischen vier und vierzehn Jahren mit Befunden, die den Serum-Somatomedin-B-Spiegel nicht beeinflussen. Meist wurde bei ambulanten Nachuntersuchungen eine Blutprobe – z.B. zur BKS-Kontrolle – abgenommen, die auch für diese Arbeit verwertet werden konnte.

Alle Patienten waren bei normaler Größe und altersgemäßer Entwicklung endokrinologisch gesund (siehe Tabelle II).

| NUMMER | ALTER<br>J./Mon. | GESCHLECHT | SOM.-B<br>ug/ml | DIAGNOSE                    |
|--------|------------------|------------|-----------------|-----------------------------|
| 1      | 4/1              | m          | 15,8            | Z.n. Angina tonsillaris     |
| 2      | 4/3              | w          | 16,9            | Z.n. Harnwegsinfekt         |
| 3      | 5/1              | w          | 18,3            | o.B.                        |
| 4      | 5/3              | m          | 9,2             | Z.n. Harnwegsinfekt         |
| 5      | 6/8              | m          | 13,2            | o.B.                        |
| 6      | 7/0              | m          | 10,0            | AK gegen Epstein-Barr-Virus |
| 7      | 7/2              | m          | 8,0             | Z.n. Harnwegsinfekt         |
| 8      | 7/4              | w          | 12,3            | Z.n. Eisenmangelanämie      |
| 9      | 7/7              | m          | 8,3             | Z.n. rezidiv. Infekten      |
| 10     | 7/7              | m          | 12,6            | Z.n. Anämie                 |
| 11     | 8/0              | m          | 10,8            | Z.n. Sinusbronchitis        |
| 12     | 8/1              | w          | 12,2            | Z.n. Harnwegsinfekt         |
| 13     | 8/6              | w          | 13,1            | Z.n. chron. Diarrhoe        |
| 14     | 8/11             | w          | 12,2            | Z.n. Bronchitis             |
| 15     | 9/5              | w          | 11,1            | Z.n. Harnwegsinfekt         |
| 16     | 9/6              | w          | 11,9            | Petit-Mal-Anfälle           |
| 17     | 9/9              | m          | 10,0            | o.B.                        |
| 18     | 10/0             | w          | 7,0             | Vitium cordis (ASD)         |
| 19     | 11/1             | w          | 13,3            | Z.n. Bronchitis             |
| 20     | 11/8             | w          | 9,1             | o.B.                        |
| 21     | 13/7             | m          | 10,5            | o.B.                        |
| 22     | 13/8             | w          | 12,1            | o.B.                        |
| 23     | 14/1             | w          | 12,7            | Struma (euthyreot)          |
| 24     | 14/4             | m          | 11,7            | o.B.                        |

TABELLE II: Kontrollkollektion

### 3.2. Serumpool

Je 2 ml Serum von elf gesunden, erwachsenen Probanden im Alter zwischen 23 und 38 Jahren wurde gemischt, in Aliquots zu 0,5 ml aufgeteilt und bis zum Gebrauch im Radioimmunoassay bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

### 3.3. Juvenile Diabetiker

36 Patienten im Alter von vier bis sechzehn Jahren wurden untersucht.

15 von ihnen befanden sich in einem Erholungsheim für juvenile Diabetiker im Kloster Wessobrunn unter der Betreuung von Herrn Dr. E. WITTERMANN, der mir freundlicherweise die Untersuchung der Kinder gestattete und mir Blutproben, die im Zusammenhang mit dem Kuraufenthalt abgenommen wurden zur weiteren Untersuchung zur Verfügung stellte.

Die übrigen 21 Patienten wurden in der Stoffwechselsprechstunde der Universitäts-Kinderklinik routinemäßig betreut. Bei sechs Kindern erfolgte nach zwei bis drei Monaten eine Zweituntersuchung zur Verlaufskontrolle.

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme waren alle Patienten mit Depot-Insulinen eingestellt. Keines der Kinder litt an einer endokrinologisch relevanten Zweiterkrankung.

Je nach Stoffwechsellaage und Einstellung des Diabetes im zurückliegenden Untersuchungsintervall von ca. 2 Monaten, wurden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt;

- |            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Gruppe I   | Gute, gleichmäßige Stoffwechsella-<br>ge<br>Glukosekonzentration im Urin bis 2%      |
| Gruppe II  | Häufiger 3 - 5% Glukose, Aceton + ,<br>starke Schwankungen der Stoffwechsella-<br>ge |
| Gruppe III | Stoffwechselentgleisung<br>hoher Blutzucker, Aceton +++                              |

Die Daten der Patienten und die Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen zeigt Tabelle III :

| NUMMER | ALTER<br>J./Mon. | GESCHLECHT | GRÖSSE<br>in cm | $\bar{M}$<br>in cm | SDS  | GRUPPE | SOM-B<br>ug/ml | VERLAUFS-<br>KONTROLLE |
|--------|------------------|------------|-----------------|--------------------|------|--------|----------------|------------------------|
| 1      | 4/7              | w          | 100             | 109                | -1,6 | I      | 3,8            |                        |
| 2      | 4/11             | w          | 103             | 110                | -1,4 | II     | 3,4            | x (1)                  |
| 3      | 6/7              | w          | 118             | 121                | -0,5 | I      | 6,2            |                        |
| 4      | 7/11             | m          | 125             | 128                | -0,5 | I      | 2,2            |                        |
| 5      | 8/3              | w          | 132             | 131                | +0,3 | I      | 3,5            |                        |
| 6      | 8/5              | m          | 129             | 131                | -0,4 | II     | 4,6            |                        |
| 7      | 9/1              | w          | 139             | 135                | +0,6 | I      | 3,5            |                        |
| 8      | 9/1              | m          | 128             | 135                | -1,2 | III    | 3,6            |                        |
| 9      | 9/7              | w          | 137             | 138                | -0,1 | I      | 2,6            |                        |
| 10     | 9/8              | m          | 145             | 138                | +1,1 | I      | 4,4            |                        |
| 11     | 9/10             | w          | 141             | 138                | +0,5 | I      | 3,2            | x (9)                  |
| 12     | 10/6             | w          | 127             | 143                | -2,5 | III    | 4,3            |                        |
| 13     | 10/7             | m          | 144             | 143                | +0,2 | I      | 3,4            |                        |
| 14     | 10/8             | w          | 128             | 145                | -2,6 | I      | 3,3            |                        |
| 15     | 11/2             | m          | 144             | 145                | -0,1 | I      | 3,9            | x (12)                 |
| 16     | 11/3             | w          | 137             | 148                | -1,6 | II     | 4,7            |                        |
| 17     | 11/5             | m          | 142             | 147                | -0,8 | I      | 6,2            |                        |
| 18     | 11/5             | m          | 141             | 147                | -0,9 | I      | 3,9            |                        |
| 19     | 11/9             | w          | 139             | 151                | -1,7 | II     | 5,6            |                        |
| 20     | 12/2             | m          | 151             | 151                | 0,0  | II     | 4,0            |                        |
| 21     | 12/2             | w          | 151             | 153                | -0,3 | II     | 5,4            |                        |

TABELLE III: 42 Meßwerte juveniler Diabetiker nach Alter geordnet  
(36 Patienten, sechs Verlaufskontrollen)

SDS = Standard deviation score für die Körpergröße

$\bar{M}$  = Mittelwert für die Körpergröße der entsprechenden Altersgruppe

| NUMMER | ALTER<br>J./Mon. | GESCHLECHT | GRÖSSE | N<br>in cm | SDS   | GRUPPE | SON-D<br>ug/ml | VERLAUF-<br>KONTROLLE |
|--------|------------------|------------|--------|------------|-------|--------|----------------|-----------------------|
| 22     | 12/2             | w          | 147    | 153        | -0,9  | I      | 4,6            |                       |
| 23     | 12/3             | w          | 154    | 154        | 0,0   | II     | 3,4            |                       |
| 24     | 12/3             | m          | 158    | 151        | +1,0  | II     | 3,5            |                       |
| 25     | 12/4             | w          | 168    | 154        | +2,0  | I      | 4,8            |                       |
| 26     | 12/6             | m          | 158    | 153        | +0,7  | I      | 4,3            | X (24)                |
| 27     | 12/9             | m          | 155    | 155        | 0,0   | I      | 5,6            |                       |
| 28     | 12/11            | m          | 159    | 155        | +0,6  | I      | 4,6            |                       |
| 29     | 13/1             | w          | 157    | 158        | -0,1  | I      | 4,2            |                       |
| 30     | 13/10            | m          | 170    | 161        | +1,2  | II     | 2,7            |                       |
| 31     | 14/0             | m          | 147    | 163        | -2,0  | I      | 2,4            |                       |
| 32     | 14/1             | m          | 148    | 163        | -1,9  | I      | 3,3            |                       |
| 33     | 14/3             | m          | 174    | 164        | +1,3  | I      | 4,7            |                       |
| 34     | 14/3             | m          | 150    | 164        | -1,7  | I      | 3,3            |                       |
| 35     | 14/6             | m          | 152    | 164        | -1,5  | II     | 2,7            | X (34)                |
| 36     | 14/8             | m          | 163    | 165        | -0,25 | I      | 3,7            |                       |
| 37     | 14/9             | w          | 170    | 163        | +1,1  | I      | 2,9            |                       |
| 38     | 14/10            | m          | 169    | 165        | +0,5  | II     | 3,9            |                       |
| 39     | 14/10            | w          | 153    | 163        | -1,5  | II     | 4,6            |                       |
| 40     | 15/1             | w          | 170    | 163        | +1,0  | I      | 5,0            | X (37)                |
| 41     | 16/1             | m          | 178    | 169        | +1,1  | II     | 5,2            |                       |
| 42     | 16/4             | w          | 158    | 164        | -1,0  | I      | 5,8            |                       |

Fortsetzung TABELLE III

#### 4. METHODE

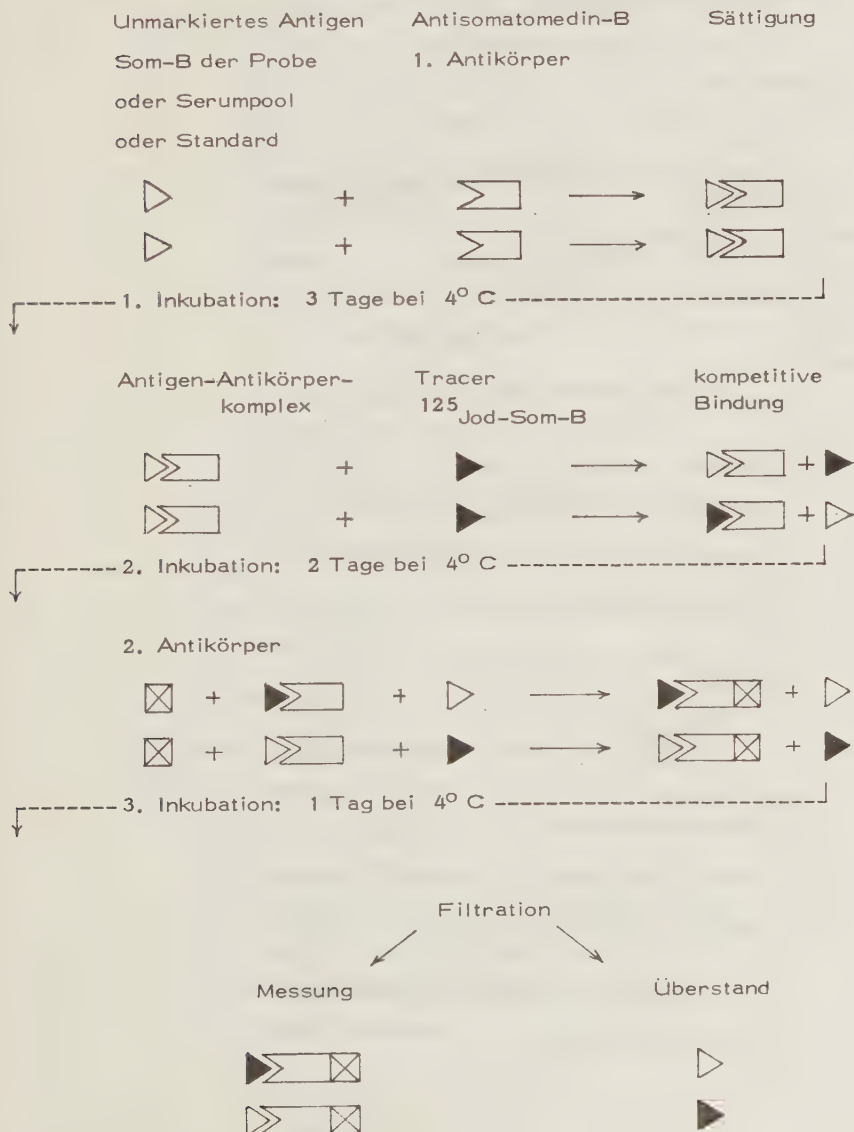
##### 4.1. Radioimmunoassay für Somatomedin-B

Die Serumsomatomedin-B-Spiegel wurden durch einen geringfügig modifizierten Radioimmunoassay der Firma KABI - DIAGNOSTICA bestimmt (Schematisierte Darstellung siehe unten!) (60).

##### 4.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay

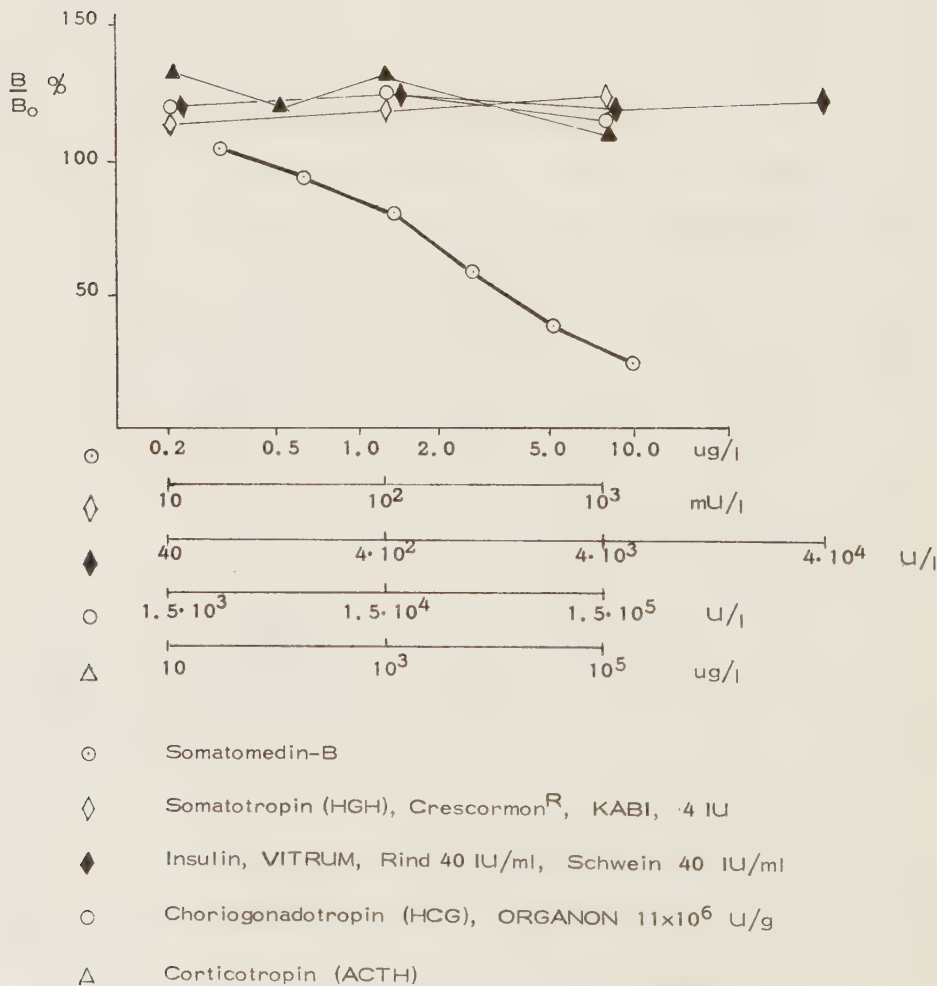
Es handelt sich hierbei um eine sogenannte Doppelantikörpermethode. Das unmarkierte Antigen (zu bestimmendes Somatomedin-B in der Probe, Serumpool oder Standard) verbindet sich mit einem spezifischen 1. Antikörper (Antisomatomedin-B) reversibel nach dem Massenwirkungsgesetz.  $^{125}\text{J}$ -markiertes Somatomedin-B (Tracer) konkurriert in der zweiten Reaktion, um diese Proteinbindung in Form einer kompetitiven Bindung, d.h. je mehr unmarkiertes Antigen vorhanden ist, desto weniger Tracer wird gebunden - und umgekehrt. Ein spezifischer 2. Antikörper vergrößert den Komplex, so daß durch Filtration freier Anteil und Komplex getrennt werden können. Nun wird im Szintillationszähler die Aktivität der Komplexe gemessen.

Somit kann bei konstanter Tracer- und Antikörperkonzentration, mit Hilfe eines definierten Standard-Somatomedin-B die Konzentration des unmarkierten Antigen (Somatomedin-B der Probe) bestimmt werden.

DARSTELLUNG 1:Schematisierte Darstellung des Radioimmunoassay für Somatomedin-B (Doppelantikörper-Methode):

## DARSTELLUNG 2:

Spezifität des Radioimmunoassay für Somatomedin-B im Vergleich zu anderen Hormonen (KABI 60)



#### 4.1.2. Material

Das "Set for radioimmunoassay Somatomedin-B" der KABI-Diagnostica enthält folgende Substanzen:

- 20 µg lyophilisiertes, hoch gereinigtes (nach Angaben der KABI-Diagnostica mindestens 98% rein), menschliches Somatomedin-B in der Präparation nach FRYKLUND u. a. (39).
- lyophilisiertes, spezifisches Antiserum gegen menschliches Somatomedin-B.  
Dieses wird aus einem Kaninchen gewonnen und zeigt keinerlei Kreuzreaktionen mit Somatomedin-A, -C und NSILA-S (60).
- 100 µg/l lyophilisiertes, standardisiertes, menschliches Referenzserum.  
Ein international anerkanntes Referenzserum oder ein internationaler Standard ist zur Zeit noch nicht erhältlich.
- 250 µg lyophilisiertes, gereinigte Lactoperoxidase vom Rind.

Weiterhin werden benötigt:

- Kaliumdihydrogenphosphat  $\text{KH}_2\text{PO}_4$   
Merck, Darmstadt
- Di-Natriumphosphat  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
Merck, Darmstadt
- Serum-Albumin vom Rind, trocken, reinst  
Behringwerke AG, Marburg
- Na-EDTA  $2\text{H}_2\text{O}$  Tritiplex  
Merck, Darmstadt

- Anti-Rabbit-Precipitating Serum donkey  
for Radiom-immunoassay  
Wellcome Reagents Ltd, RD 17
- Kälberserum, steril
- Elphor, Membranfolienstreifen zur Kurzzeit-  
elektrophorese  
Santorius
- Szintillationszähler bf-Gammaszint BF 5300  
Berthold und Friesecke
- Aqua destillata, pro injectione

#### 4.1.3. Gewinnung der Serumproben

Obwohl nur über eine geringe Tagesschwankung der Somatomedinaktivität bei Kindern berichtet wird (106), erfolgte die Blutabnahme jeweils zur gleichen Tageszeit, sodaß die Tagesschwankung keine Auswirkung auf das Ergebnis hat.

Es wurden je ca. 2 ml heparinisiertes Venenblut zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -20°C aufbewahrt.

#### 4.1.4. Durchführung des Radioimmunoassay

Die von KABI-Diagnostica empfohlene Methode zur Durchführung des Radioimmunoassay wurde in wenigen Punkten geringfügig modifiziert, um mit der medizinischen Klinik der Universität München, Ziemsenstraße, vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Das dortige Hormonlabor übernahm freundlicherweise die Markierung des  $^{125}\text{J}$ -Somatomedin-B nach der von YALOW beschriebenen (116) Chloramin-T-Methode. Der mit G-25 und G-75 Sephadex-Chromatographie gereinigte Tracer wurde auf eine Aktivität von ca. 36.000 cpm/100  $\mu\text{l}$  mit Stamppuffer verdünnt.

#### Herstellung des Puffers

Kaliumdihydrogenphosphat  $\text{KH}_2\text{PO}_4$

(13,62 g ad 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,5 M)

und

Dinatriumhydrogenphosphat  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$

(89 g ad 1000 ml  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,5 M)

wurden mit dem pH-Meter auf pH 7,5 titriert.

Diese Lösung wurde 1:10 auf 0,05 M verdünnt.

Kurz vor Gebrauch wurden je 100 ml Puffer, zur Konstanterhaltung der Proteinkonzentration im Assay 0,5 g Rinderalbumin zugesetzt.

Mit diesem Puffer wurden alle Verdünnungen des Assay vorgenommen.

Zur Verdünnung des zweiten Antikörpers wurden je 100 ml dieses Puffers zusätzlich 0,37 g  $\text{Na}_2\text{-EDTA-2H}_2\text{O}$  zugesetzt, um Komplementreaktionen

während der dritten Inkubation zu vermeiden.

### Erster Antikörper

Das Lyophilisat des Antisomatomedin-B vom Kaninchen wurde in 1 ml Aqua dest. gelöst, in Aliquots zu 100 µl aufgeteilt und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Für den Assayansatz wurde je ein Aliquot 1:100 (auf 10 ml Puffer) verdünnt.

### Standard

Das Lyophilisat des Referenzserums stammt aus einem Pool normaler, menschlicher Sera. Es wird in 5 ml Aqua dest. gelöst, in 500 µl Aliquots aufgeteilt und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Diese Stammlösung wurde für den Assayansatz 1:10 mit Puffer verdünnt und enthielt damit 10 µg Somatomedin-B pro Liter.

Die weiteren Verdünnungen zur Erstellung der Standardkurve wurden durch folgende Verdünnungsreihe gewonnen:

|                    |                 |              |
|--------------------|-----------------|--------------|
| 500 µl Stammlösung | + 4,5 ml Puffer | : 10,00 µg/l |
| davon 2 ml         | + 2,0 ml Puffer | : 5,00 µg/l  |
| davon 1 ml         | + 1,5 ml Puffer | : 2,00 µg/l  |
| davon 1 ml         | + 1 ml Puffer   | : 1,00 µg/l  |
| davon 1 ml         | + 1 ml Puffer   | : 0,50 µg/l  |
| davon 1 ml         | + 1 ml Puffer   | : 0,25 µg/l  |
| davon 1 ml         | + 1 ml Puffer   | : 0,13 µg/l  |

### Serumproben

Die Serumproben (Diabetiker, Vergleichskollektiv, Pool) wurden in mehreren Verdünnungsschritten mit Puffer 1:5000 und 1:10 000 verdünnt und im Assay in beiden Konzentrationen gemessen.

### Tracer

Das  $^{125}\text{J}$ -markierte Somatomedin-B hatte eine Aktivität von ca. 150.000 cpm/100- $\mu\text{l}$ . Für den Assayansatz wurde dieser Tracer mit Puffer auf ca. 36 000 cpm/ 100  $\mu\text{l}$  verdünnt.

### Zweiter Antikörper

Welcome Anti-Rabbit Precipitating Serum wurde 1:20 mit Puffer +  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$  verdünnt.

### Assay-Ansatz

Jeder Assay enthält folgende Proben:

- o Ein Triplikat (3 Reaktionsgefäße) BLANKS zur Bestimmung der unspezifischen Bindung. Antisomatomedin-B wird hier durch Puffer ersetzt.
- o Ein Triplikat 0-Wert zur Bestimmung der Protein-Bindung. Hier wird Standard oder Probe durch Puffer ersetzt.
- o Ein Triplikat Tracer zur Bestimmung der "Absoluten Aktivität".
- o Je ein Triplikat für den Serumpool in den Verdünnungen 1:10 000 und 1:5 000.
- o Je ein Triplikat Standard in den Verdünnungen 0,13 / 0,25 / 0,50 / 1,00 / 2,00 / 5,00 / 10,00 µg/l.
- o Je ein Triplikat der zu bestimmenden Sera (Diabetiker, Vergleichskollektiv) in den jeweiligen Verdünnungen.

# PIPETIERSCHEMA

| jeweils Triplikate<br>von: | Puffer | 1. AK  | Standard | Probe  | Tracer | 2. AK  | Kälberserum |
|----------------------------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|
| 0-Wert                     | 100 ul | 100 ul | -----    | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| Blank                      | 200 ul | -----  | -----    | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| Tracer                     | 200 ul | -----  | -----    | -----  | 100 ul | -----  | -----       |
| Pool 1: 10.000             | -----  | 100 ul | -----    | 100 ul | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| Pool 2: 5.000              | -----  | 100 ul | -----    | 100 ul | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| Standard                   | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| "                          | -----  | 100 ul | 100 ul   | -----  | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| Probe 1: 10.000            | -----  | 100 ul | -----    | 100 ul | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |
| 1: 5.000                   | -----  | 100 ul | -----    | 100 ul | 100 ul | 100 ul | 100 ul      |

-----  
Filtration  
-----

-----  
Messung  
-----

TABELLE IV : Pipettierschema für den Ansatz des RIA

### Filtration

Entgegen der Empfehlung der KABI-Diagnostika, die Proben zu zentrifugieren, zu dekantieren und das Präzipitat zu messen, wurden die Proben filtriert, da dies genauere Ergebnisse lieferte als die Zentrifugation.

Die Filtration erfolgte mittels einer Wasserstrahlpumpe, auf deren Ansaugstopfen puffergetränktes Elektrophoresepapier gelegt wurde. Nach dem Aufpipettieren der Probe wurde mit 1:10 verdünntem Stammpuffer (2 x je 1 ml) nachgespült. Das Filterpapier mit dem Präzipitat wurde im Counter eine Minute lang gemessen.

### 4.2. Auswertung

Durch die Verwendung von Triplikaten wurde jede Probe dreifach bestimmt. Ausgewertet wurden nur Triplikate, deren Variationskoeffizient unter 10% lag.

Für die Darstellung der Eichkurve wurden alle drei Werte aufgezeichnet, um die Streuung der Einzelwerte zu zeigen; bei den restlichen Proben wurde das arithmetische Mittel berechnet und zur Auswertung verwendet.

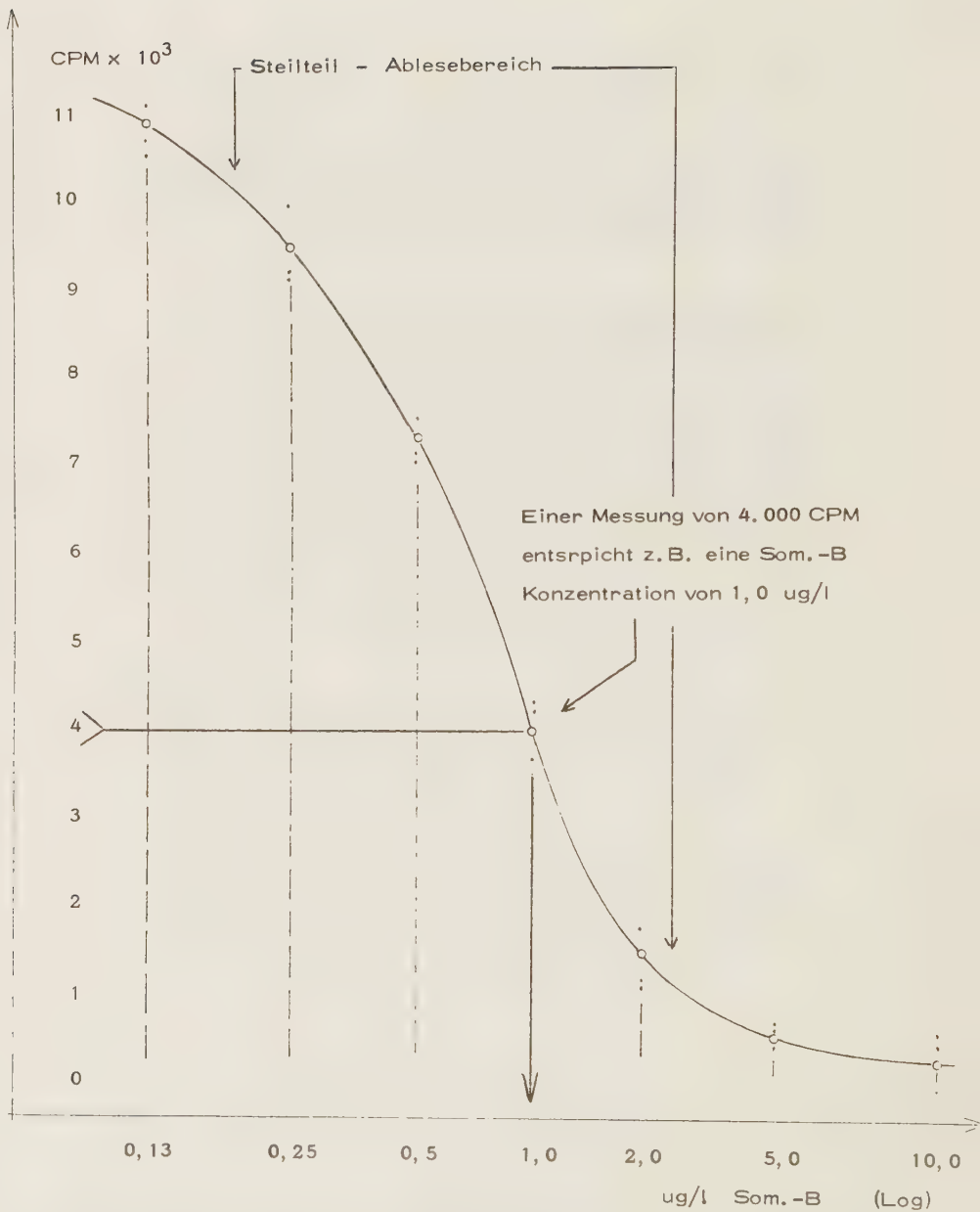
### Standardeichkurve

(Siehe auch DARSTELLUNG 2)

Die Aktivität (in Counts per minute) der sieben Standardverdünnungen wurde gegen den Log. der Somatomedin-B-Konzentration der Standardverdünnungen aufgetragen.

Zur Verdeutlichung der Streubreite der Triplikate wurden die drei Einzelwerte und der Mittelwert eingetragen. Die Zeichnung der Kurve erfolgte manuell, mittels Kurvenlineal.

Anhand der so gewonnenen Eichkurve, kann nun jede gemessene Aktivität einer unbekannten Probe genau der zugehörigen Somatomedin-B-Konzentration zugeordnet werden. Dabei ist zu beachten, daß nur der Steilteil der Eichkurve für die Auswertung verwendet wurde, da nur im steilen Teil der Kurve eine ausreichend große und somit genaue Somatomedin-B-Konzentrations-differenz pro CPM besteht.



Schematische Darstellung einer Eichkurve!

### 4.3. Kontrolle

Der Intra-Assaykontrolle dient die schon oben erwähnte Verwendung von Triplikaten jedes zu bestimmenden Meßwertes.

Eine weitere Kontrollmöglichkeit der Einzelwerte ist der Vergleich der Ergebnisse von Proben, die in verschiedenen Verdünnungen gemessen wurden, da sie nach Multiplikation des Auswertungsergebnisses mit dem jeweiligen Verdünnungsfaktor annähernd gleiche Werte ergeben müssen.

Die Inter-Assaykontrolle auf Richtigkeit und Präzision erfolgte mangels eines international anerkannten Standards oder Referenzserums durch in jedem Assay mitgeführte Proben desselben Serumpools (Mischserum zehn Erwachsener).

Die Schwankungsbreite bei acht Assays lag zwischen 5,5 – 6,1 µg/l bei einem Mittelwert von 5,79 µg/l. (Siehe Tabelle)

Die Anforderungen der statistischen Qualitätskontrolle für Präzision und Richtigkeit – Abweichungen vom Mittelwert kleiner 10%, Variationskoeffizienten kleiner 5%, alle Werte im Kontrollbereich, also innerhalb von  $\pm$  drei Standardabweichungen – sind erfüllt.

Die Proteinbindungskapazität, die sich aus  $\frac{\text{Nullwert} \times 100}{\text{absolute Aktivität}}$  errechnet soll bei guter Assayqualität 15% nicht unterschreiten.

Sie liegt bei den durchgeführten acht Ansätzen im Mittel bei 29,4% (21–35%).

Der Nullwert gibt die maximal vorhandene Aktivität am Assayende ohne kompetitive Verdrängung des Tracers durch Somatomedin-B einer Probe an.

Der Wert Blank informiert über die unspezifische Protein-

bindung des Tracers an den zweiten Antikörper. Da die unspezifische Bindung immer unter 1 % lag konnte sie vernachlässigt werden. Um die Versuchsbedingungen konstant zu erhalten, wurden in jedem Ansatz sowohl Proben juveniler Diabetiker, als auch Proben aus dem Kontrollkollektiv gleichzeitig mitgeführt.

Eine Aufstellung der wichtigsten Werte aller acht Ansätze folgt auf der nächsten Seite:

| Assay<br>Ansatz | Pool<br>ug/l | Blank<br>cpm | Tracer<br>cpm | Nullwert<br>cpm | Proteinbindung<br>% |
|-----------------|--------------|--------------|---------------|-----------------|---------------------|
| 1               | 5,8          | 330          | 34.960        | 12.300          | 35                  |
| 2               | 5,7          | 111          | 31.700        | 11.000          | 29                  |
| 3               | 6,1          | 129          | 40.170        | 8.400           | 21                  |
| 4               | 5,5          | 28           | 32.900        | 9.200           | 36                  |
| 5               | 5,6          | 161          | 39.600        | 9.260           | 24                  |
| 6               | 5,8          | 53           | 34.300        | 8.410           | 25                  |
| 7               | 6,0          | 63           | 42.150        | 12.800          | 30                  |
| 8               | 5,8          | 291          | 40.500        | 14.185          | 35                  |

Mittelwert: 5,79

Standardabweichung: 0,14

Variationskoeffizient 2 %

Mittelwert: 29,4

TABELLE V:Wichtigste Werte der acht Assayansätze

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1. Kontrollkollektiv

Zum Vergleich mit den 42 Messwerten der juvenilen Diabetiker wurden die altersentsprechenden Kinder des Kontrollkollektivs (siehe TABELLE II, 1-24) ausgewählt).

Bei diesen 24 Patienten im Alter zwischen vier und vierzehn Jahren betrug die mittlere Somatomedin-B-Konzentration im Serum 11,8 ug/ml bei einer Schwankungsbreite zwischen 7,0 u. 18,3 ug/ml.

Um Aufschluß über die Altersabhängigkeit der Serum-Somatomedin-B-Spiegel zu erhalten wurde das Kontrollkollektiv um sechs Patienten erweitert:

| Nummer | Alter | Geschl. | SOM-B | Diagnose           |
|--------|-------|---------|-------|--------------------|
| 25     | 0/8   | w       | 11,1  | Harnwegsinfekt     |
| 26     | 0/9   | m       | 13,6  | Grippaler Infekt   |
| 27     | 1/1   | m       | 17,4  | Grippaler Infekt   |
| 28     | 1/9   | w       | 14,5  | Hypogammaglob.ämie |
| 29     | 2/6   | m       | 16,3  | rez. Infekte       |
| 30     | 3/6   | w       | 16,1  | Z.n. Coeliakie     |

Fortsetzung TABELLE II

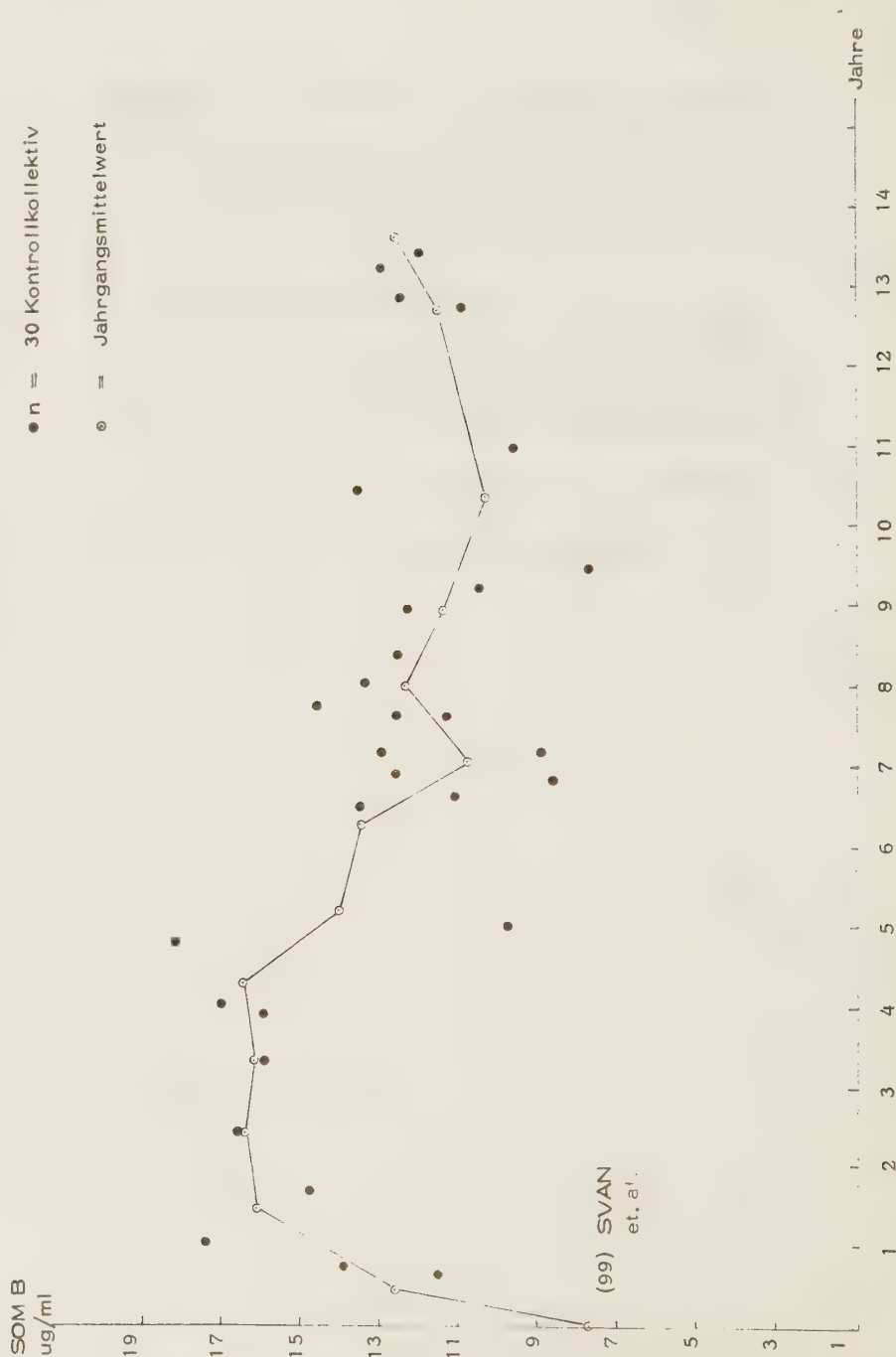
Die mittlere Somatomedin-B-Konzentration der 30 Patienten des erweiterten Kontrollkollektivs im Alter zwischen acht Monaten und 14/4 Jahren betrug 12,4 ug/ml bei einer Schwankungsbreite von 7,0 – 18,3 ug/ml.

DARSTELLUNG 3 zeigt die Somatomedin-B-Werte des Kontrollkollektivs in Relation zum chronologischen Alter: Der Wert von 7,1 ug/ml für Neugeborene stammt aus einer Arbeit von SVAN et. al. (99).

Unter Berücksichtigung der niedrigen Patientenzahl der einzelnen Jahrgangsstufen, läßt sich eine Altersabhängigkeit von Somatomedin-B feststellen.

DARSTELLUNG 3: Altersabhängigkeit von SOM B.

● n = 30 Kontrollkollektiv  
○ = Jahrgangsmittelwert



## 5.2. Serumpool

Die Seren elf gesunder Erwachsener im Alter von 23 bis 38 Jahren (zehn männlich, eine weiblich – nicht schwanger, keine Hormontherapie) wurden gemischt und zur Interassay-kontrolle in jedem Assay mitbestimmt.

| Assay<br>Nummer | SOM-B<br>ug/ml |
|-----------------|----------------|
| 1               | 5,8            |
| 2               | 5,7            |
| 3               | 6,1            |
| 4               | 5,5            |
| 5               | 5,6            |
| 6               | 5,8            |
| 7               | 6,0            |
| 8               | 5,8            |

Die mittlere Somatomedin-B-Konzentration dieses Mischkontrollserums betrug 5,8 ug/ml bei einer Schwankungsbreite von 5,5 – 6,1 ug/ml einer Standardabweichung von 0,14 und einem Variationskoeffizienten von 2%.

### 5.3. Juvenile Diabetiker

Die mittlere Somatomedin-B-Konzentration der 42 Meßwerte dieses Kollektives (TABELLE III: 36 Patienten im Alter von vier bis sechzehn Jahren plus sechs Verlaufskontrollen) betrug 4,1 ug/ml.

Die Werte lagen dabei zwischen 2,2 ug/ml und 6,2 ug/ml. Die Somatomedin-B-Konzentration der juvenilen Diabetiker liegt damit statistisch hochsignifikant unter der des Kontrollkollektives ( $P=0,0005$  U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY). (Siehe DARSTELLUNG 4).

Wie schon unter 3.3. erwähnt, wurden die Diabetiker je nach Stoffwechsellage und Diabeteseinstellung in drei Gruppen unterteilt. Dies wurde dadurch ermöglicht, daß die Patienten auch daheim durch die Clinitest<sup>R</sup>-Reaktion, dreimal täglich semiquantitativ, den Urinzucker bestimmten und darüber ebenso, wie über die gespritzte Insulinmenge und außergewöhnliche Vorkommnisse wie z.B. Hypoglykämien genau Buch führten.

#### 5.3.1. Gruppe I – Ausgeglichene Stoffwechsellage

Der Mittelwert der Somatomedin-B-Konzentrationen dieser 27 Meßwerte betrug 4,04 ug/ml

#### 5.3.2. Gruppe II – Schwankende Stoffwechsellage

Die mittlere Somatomedin-B-Konzentration der 13 Meßwerte dieser Gruppe betrug 4,13 ug/ml

#### 5.3.3. Gruppe III – Stoffwechselentgleisung

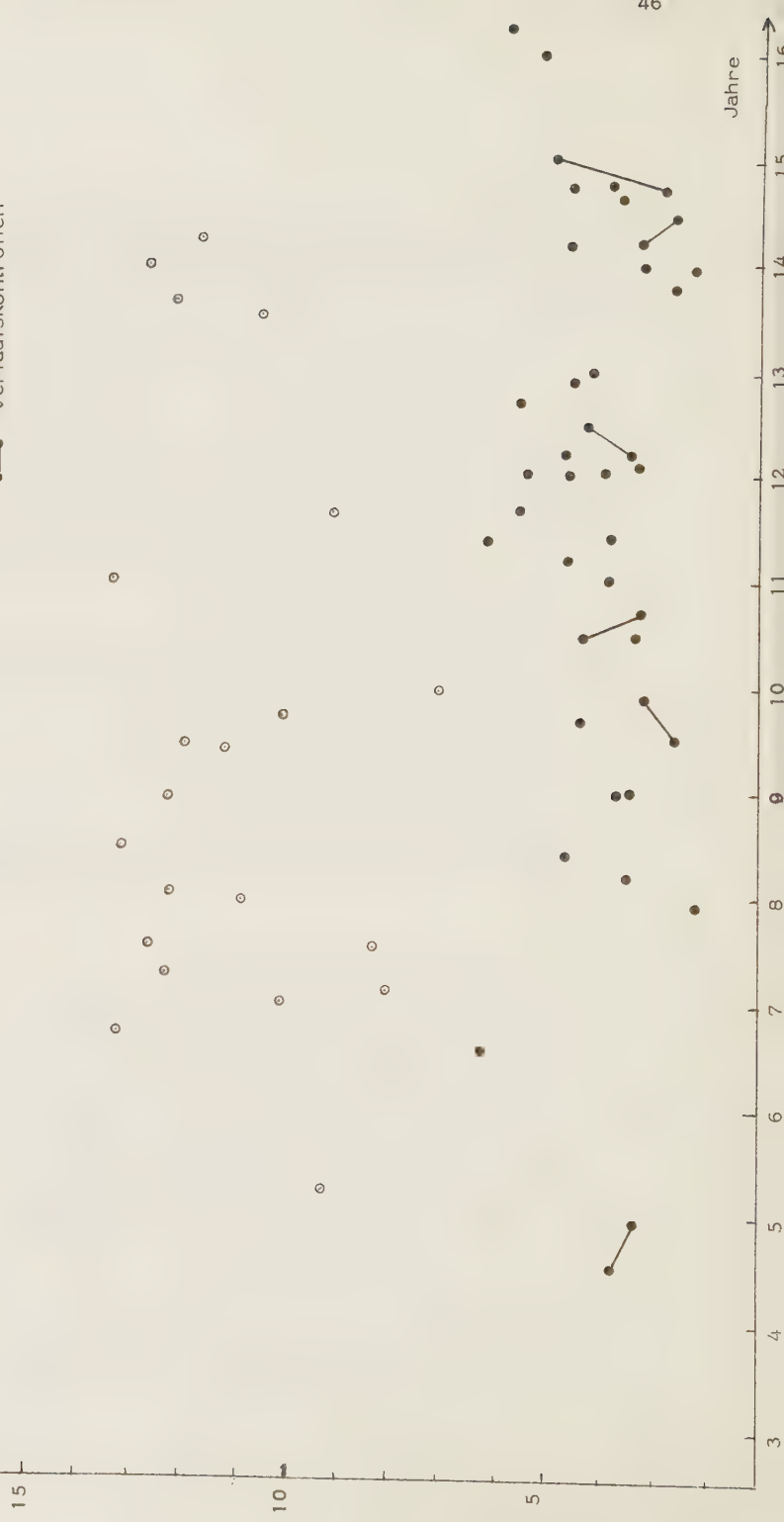
Der Mittelwert der beiden Meßwerte bei Stoffwechselentgleisung betrug 3,95 ug/ml

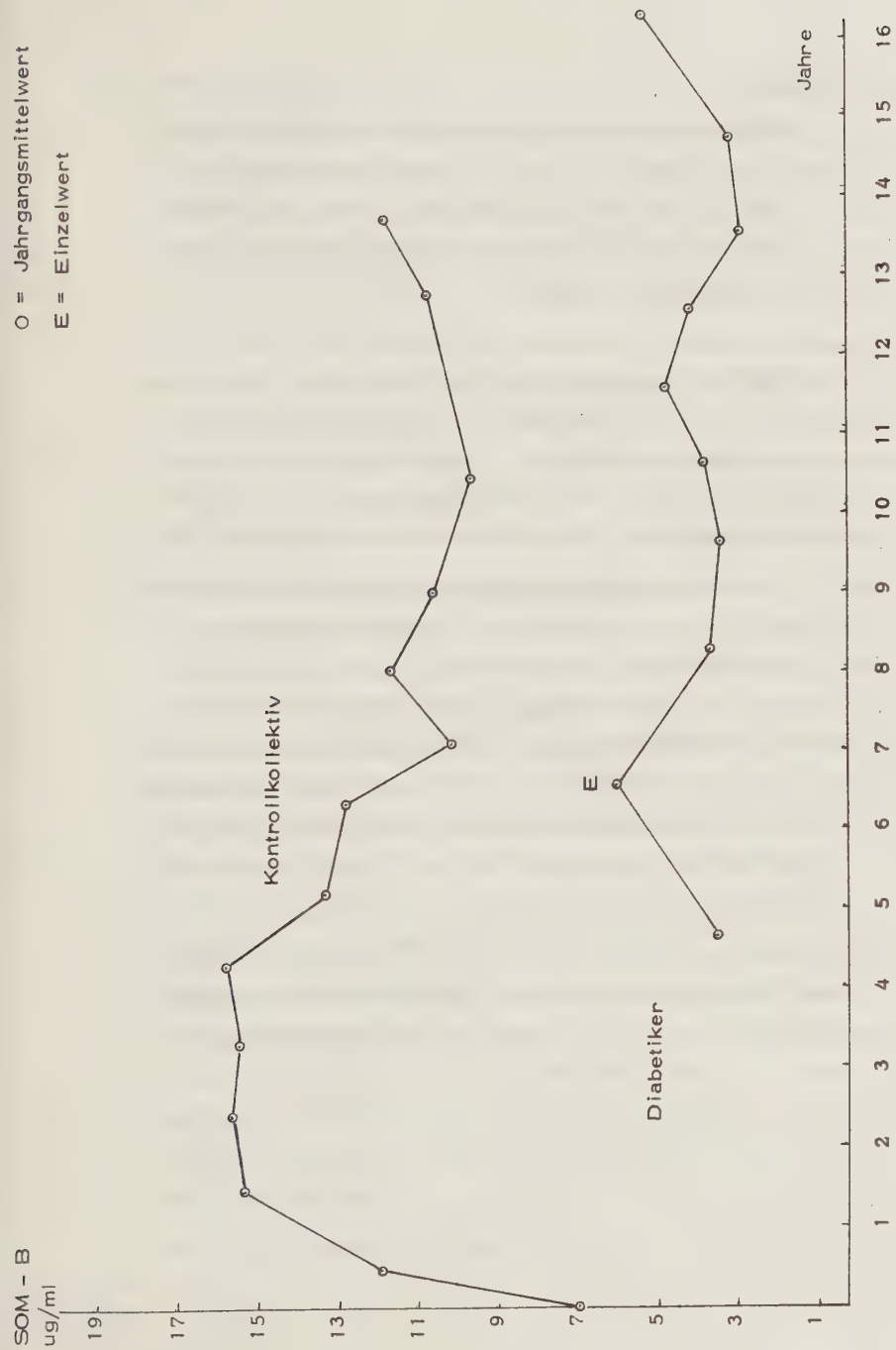
Alle drei Gruppen unterscheiden sich statistisch hochsignifikant vom Kontrollkollektiv – nicht jedoch untereinander.

ug/ml Somatomedin-B

DARSTELLUNG 4: Somatomedin-B-Werte juveniler Diabetiker  
im Vergleich zum Kontrollkollektiv  
(aufgetragen gegen das chronologische Alter)

- Juvenile Diabetiker
- Kontrollkollektiv
- Verlaufskontrollen





DARSTELLUNG 5: Altersabhängigkeit von Somatomedin-B  
 Vergleich juveniler Diabetiker mit dem Kontrollkollektiv

## 6. DISKUSSION

Die Bewertung und Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit wird erwartungsgemäß durch die Tatsache erschwert, daß der von YALOW (116) entwickelte Radioimmunoassay für Somatomedin-B erst vier Jahre bekannt ist, so daß nur von wenigen Autoren vergleichbare Ergebnisse vorliegen.

Es wurden allerdings bisher weder bei Normalkindern, noch bei juvenilen Diabetikern Somatomedin-B-Werte untersucht. Erschwerend kommt hinzu, daß es für Somatomedin-B kein international anerkanntes Standard-Referenzserum gibt. Die Werte dieser Arbeit beziehen sich alle auf das von KABI-Diagnostica (6) hergestellte Referenzserum aus einem großen Pool von Normalpersonen.

Auch zum Thema Somatomedin-B gibt es nur relativ wenig Material. Wie schon erwähnt, beziehen sich die meisten Autoren auf die "Somatomedinaktivität", also die Gesamtheit aller wachstumsstimulierenden Substanzen. Da diese meist in Bioassays über den Sulfateinbau in Knorpelchondroitin gemessen wurde - Somatomedin-B aber, wie berichtet, keinen Einfluß auf das Knorpelwachstum hat - ist ein Vergleich mit den Ergebnissen solcher Untersuchungen nur mit größter Vorsicht möglich.

Auch ein Vergleich der Bioassaymethoden und deren Ergebnisse untereinander ist schwierig, da sich nicht nur die Methoden unterscheiden, sondern auch völlig unterschiedliche Referenzseren - zum Teil nur von einer Versuchsperson - Verwendung fanden,

### 6.1. Kontrollkollektiv

Die Somatomedinaktivität – nicht jedoch Somatomedin-B – wurde an gesunden Kindern von mehreren Autoren untersucht (3, 41, 55, 61, 99, 101, 106). Die in Darstellung 3 gezeigte Altersabhängigkeit der Somatomedin-B-Aktivität deckt sich zum Teil mit den Untersuchungen anderer Autoren über die Somatomedinaktivität.

SVAN et. al. (99) fanden im Nabelschnurblut Neugeborener Somatomedin-B-Werte von durchschnittlich 7,1 µg/ml. Die Konzentrationen wurden im Radioimmunoassay von YALOW (116) gemessen. Unterschiede zwischen vaginalen Entbindung und Sektio konnten dabei nicht festgestellt werden.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steigt die Somatomedin-B-Aktivität innerhalb des ersten Lebensjahres stark an, um sich zwischen dem zweiten und vierten Jahr auf Werte einzupendeln, die über dem doppelten Erwachsenenwert liegen. Ab fünf Jahren fällt die Somatomedin-B-Aktivität dann kontinuierlich ab, erreicht jedoch mit vierzehn Jahren noch nicht die niedrigeren Erwachsenenwerte. Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen in einigen Jahrgangsstufen, läßt sich trotzdem eine deutliche Altersabhängigkeit der Somatomedin-B-Aktivität erkennen.

Mehrere Untersucher fanden ebenfalls eine niedrige Somatomedinaktivität beim Neugeborenen (1, 3, 8, 20, 41, 61, 105). Die Ergebnisse anderer Autoren (20, 105, 32), wonach die Somatomedinaktivität linear ansteigt, um zwischen dem vierten und achten Lebensjahr Erwachsenenwerte zu erreichen, konnten nicht bestätigt werden.

Auch die von Almquist (3) beschriebenen Altersgipfel der

Somatomedinaktivität bei acht und fünfzehn Jahren konnten bei Somatomedin-B nicht gefunden werden.

Dies könnte auf die geringe Anzahl der Werte zurückzuführen sein, oder aber auf die schon o. g. Tatsache, daß die meisten Untersucher die Gesamtsomatomedinaktivität betrachten – hier aber Somatomedin-B isoliert dargestellt wird.

## 6.2. Serumpool

Das Mischserum von elf gesunden Erwachsenen, das für diese Arbeit als Serumpool zur Interassaykontrolle verwendet wurde, hatte eine mittlere Somatomedin-B Konzentration von 5,8 ug/ml.

YALOW (116) gibt als Normalwerte bei 12 gesunden Erwachsenen Somatomedin-B Konzentrationen von vier bis 20 ug/ml, bei einem Mittelwert von 9,8 ug/ml, an.

Bei acht weiteren gesunden Erwachsenen im Alter von 27 bis 54 Jahren betrugen die Normalwerte nach YALOW (117) 2,2 bis 9,0 ug/ml, bei einem Mittelwert von 5,9 ug/ml.

EVERSMANN et. al., die an der Universität München ebenfalls mit dem KABI-RIA für Somatomedin-B arbeiten, fanden bei einem Kollektiv von 54 Erwachsenen eine mittlere Somatomedin-B-Konzentration von  $5,95 \pm 3,16$  (EVERSMANN, persönliche Mitteilung).

Die beiden letzten Angaben stimmen sehr gut mit dem von mir gefundenen Wert von 5,8 ug/ml für den Serumpool – ein Normalkollektiv Erwachsener – überein.

### 6.3. Juvenile Diabetiker

Die Somatomedin-B-Aktivität juveniler Diabetiker liegt nach der vorliegenden Untersuchung mit einem Mittelwert von 4,1 ug Somatomedin-B /ml Plasma hochsignifikant unter dem Durchschnitt der Kontrollgruppe.

Da die altersentsprechende Körpergröße der juvenilen Diabetiker durchschnittlich um 0,25 Standardabweichungen leicht unter der altergemäßen Norm liegt ist anzunehmen, daß der erniedrigte Somatomedin-B-Spiegel zumindest mitverantwortlich für den Wachstumsrückstand ist.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von VAN DE BRANDE (108), der bei Kindern mit Diabetes und Wachstumsstörungen eine erniedrigte Somatomedinaktivität feststellte und ähnlichen Untersuchungen von YDE (118) an 22 Diabetespatienten mit bereits manifester Retinopathie. Andererseits sind diese Analogien jedoch wie alle Untersuchungen, die sich auf die "Gesamtsomatomedinaktivität" beziehen – wie schon erwähnt – kritisch zu beurteilen, da Somatomedin-B isoliert betrachtet ja keine knorpelstimulatorische Aktivität besitzt und somit keinesfalls allein für ein verzögertes Wachstum verantwortlich zu machen ist.

Für die Hypothese, daß ein relativer Insulinmangel der Diabetiker über eine Verminderung der Somatomedinaktivität zum Wachstumsrückstand führt spricht die Untersuchung von LAWRENCE (66) wonach die Somatomedinaktivität tierexperimentell bei streptozotocindiabetischen Ratten innerhalb von 24 Stunden nach Inaktivierung des Pankreas stark abfiel und die Knorpelwachstumsaktivität auf Werte hypophysekтомierter Ratten zurückging.

Auch der von DAUGHADAY (69) beschriebene Anstieg der Somatomedinaktivität nach Perfusion von isolierten Rattenlebern mit Insulin unterstützt diese These. Insulin und Somatomedinaktivität stehen also in enger Beziehung zueinander, wie auch die von YDE (118) beschriebene negative Korrelation von Blutglukose und Somatomedinaktivität zeigt. Normalisiert sich die Blutglukose, so pendelt sich auch die Somatomedinaktivität wieder auf Normalwerte ein.

Somit muß also auch in Erwägung gezogen werden, daß die in dieser Arbeit gemessenen erniedrigten Somatomedin-B-Werte unter Umständen dadurch zustande kamen, daß die Messungen eventuell in einem "Rebound"-Bereich nach der Insulininjektion vorgenommen wurden – das heißt – daß die Somatomedinaktivität nach einer Insulininjektion vielleicht sogar ansteigt um danach kompensatorisch abzufallen. Dies wäre allerdings nur durch eine longitudinale Messung der Somatomedin-B-Werte möglich, die man dann in Korrelation zu einem stündlichen Blutzuckertagesprofil setzen müßte.

Insulin selbst erfüllt ja, wie erwähnt, alle Voraussetzungen für ein Somatomedin (30, 90, 104), wenn auch zum Teil nur in unphysiologisch hohen Dosen. Somatomedin wiederum stimuliert, wie Insulin, die Proteinsynthese im Muskelgewebe und die Glucoseoxydation im Fettgewebe (47, 52). Auf Grund dieser funktionellen Homologien vermuten VAN WYK et. al. (109), daß unter Umständen eine gemeinsame Vorstufe – vielleicht sogar Preproinsulin – für beide Substanzen existiert.

Durch eine gleichzeitige Bestimmung von Somatomedin-B und C-Peptid – als Parameter für endogen produziertes Insulin – könnte bei enger Korrelation beider Substanzen die Frage nach einer gemeinsamen Vorstufe erhärtet werden und der

Zusammenhang zwischen Somatomedin-B und endogenem Insulin geklärt werden.

Untersuchungen dieser Art sind jedoch meiner Ansicht nach juvenilen Diabetikern wegen des großen Aufwands und der vielen Blutentnahmen nicht zuzumuten.

Eine gemeinsame Vorstufe von Insulin und Somatomedin-B würde der übergeordneten Rolle des Wachstumshormons nicht widersprechen, da die Insulinspiegel auch bei Hypopituitarismus erniedrigt sind und nach Gabe von Wachstumshormon ansteigen. SALMON et.al. (89) konnten andererseits zeigen, daß Anti-Insulinserum zwar die Effekte von Insulin, nicht aber von Sulfation Factor hemmt, es sich also um unterschiedliche Substanzen mit verschiedener hormoneller, anaboler Wirkung handelt.

Nach der neuesten Untersuchung von FRYKLUND und SIEVERTSSON (121), die die Primärstruktur von Somatomedin-B mit der verschiedener Enzyme verglichen, könnte es sich bei Somatomedin-B auch um einen trypsinähnlichen, wachstumshormonabhängigen Proteaseinhibitor handeln. Dieser könnte Aufgaben bei der kontrollierten Proteolyse während der Umwandlung von Prohormonen wahrnehmen. Auch ein Einfluß auf die Wirkung anderer Somatomedine durch die Regulation der Rezeptorfunktion und des Membrantransportes wäre denkbar. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, daß Somatomedin-B über eine Steigerung des Aminosäure-Membrantransportes die Proteinsynthese verstärkt und gleichzeitig den Blutzuckerspiegel senkt (121).

Trotz dieser funktionellen Ähnlichkeit mit Insulin ist Somatomedin-B jedoch offensichtlich nicht in der Lage einen Insulinmangel zu kompensieren.

Da eine gute Diabeteseinstellung – also eine optimal angepasste Insulinsubstitution juveniler Diabetiker – unbestritten der wichtigste Faktor für die normale Entwicklung der Patienten ist (7) kann man abschließend feststellen, daß nicht nur Insulinmangel allein, sondern auch eine damit in Verbindung stehende Verminderung der Somatomedinaktivität – wie in dieser Arbeit gezeigt – auch der Somatomedin-B-spiegel im Plasma, für die Wachstumsverzögerung bei juvenilen Diabetikern verantwortlich ist.

### 6.3.1. Juvenile Diabetiker mit Wachstumsrückstand

Da sich der Wachstumsverlauf der meisten Patienten – insbesondere derer, die sich nur für kurze Zeit zu einem Erholungsaufenthalt in Wessobrunn befanden – retrospektiv nur sehr ungenau feststellen ließ, wurde stattdessen der Wachstumsstand aufgrund der aktuellen Körpergröße bestimmt. Die Größe wurde in Somatogramme (nach D. KUNZE und J. MURKEN siehe Darstellung ) eingetragen und mit der, dem chronologischen Alter entsprechenden, Sollkörpergröße verglichen. Abweichungen vom Sollwert werden in Standardabweichungen angegeben.

Der Standard-deviation-score gibt also die Abweichung der Größe des Patienten von der Sollgröße seiner chronologischen Altersgruppe in Standardabweichungen des Sollwerts an (siehe TABELLE III).

Bei den 42 Meßwerten der juvenilen Diabetiker betrug der durchschnittliche SDS minus 0,25 S. , d.h. diese Gruppe lag im Mittel um 0,25 Standardabweichungen unter Ihrer altersentsprechenden Sollgröße.

Bei 15 von diesen Meßwerten war der SDS positiv bei einem Mittelwert von +0,88 S.

Bei 24 Meßwerten war der SDS negativ, bei einem Mittelwert von -1,13 S.

Bei zwei Meßwerten war der SDS + 0 S.

Bei Abweichungen bis zu zwei Standardabweichungen, insbesondere während der Pubertät, noch im Normbereich liegen, bestätigt sich hiermit die Aussage anderer

Autoren (siehe 2. 1., BERGQUIST, LEOPOLD, BIHRER 6, 7, 68), daß jugendliche Diabetiker mit ihrer Körpergröße oft im unteren Normbereich liegen, ausgeprägter Minderwuchs – dank besserer Betreuung – jedoch nur noch sehr selten zu finden ist.

| Knaben |     |   |       |   | Mädchen |     |   |       |   |
|--------|-----|---|-------|---|---------|-----|---|-------|---|
| Jahre  | cm  | z | kg    | z | Jahre   | cm  | z | kg    | z |
|        | 190 |   | 77,0  |   |         | 177 |   | 67,5  |   |
|        | 189 |   | 76,3  |   |         | 176 |   | 66,8  |   |
|        | 188 |   | 75,6  |   |         | 175 |   | 66,1  |   |
|        | 187 |   | 74,9  |   |         | 174 |   | 65,4  |   |
|        | 186 |   | 74,2  |   |         | 173 |   | 64,7  |   |
|        | 185 |   | 73,5  |   |         | 172 |   | 64,0  |   |
|        | 184 |   | 72,8  |   |         | 171 |   | 63,3  |   |
|        | 183 |   | 72,1  |   |         | 170 |   | 62,6  |   |
|        | 182 |   | 71,4  |   |         | 169 |   | 61,9  |   |
|        | 181 |   | 70,7  |   |         | 168 |   | 61,2  |   |
|        | 180 |   | 70,0  |   |         | 167 |   | 60,5  |   |
|        | 179 |   | 69,3  |   |         | 166 |   | 59,8  |   |
|        | 178 |   | 68,6  |   |         | 165 |   | 59,1  |   |
|        | 177 |   | 67,9  |   |         | 164 |   | 58,4  |   |
| 13     | 176 |   | 67,2  |   |         | 163 |   | 57,7  |   |
|        | 175 |   | 66,5  |   |         | 162 |   | 57,0  |   |
|        | 174 |   | 65,8  |   |         | 161 |   | 56,3  |   |
|        | 173 |   | 65,1  |   |         | 160 |   | 55,6  |   |
|        | 172 |   | 64,4  |   |         | 159 |   | 54,9  |   |
|        | 171 |   | 63,7  |   |         | 158 |   | 54,2  |   |
|        | 170 |   | 63,0  |   |         | 157 |   | 53,5  |   |
|        | 169 |   | 62,3  |   |         | 156 |   | 52,8  |   |
|        | 168 |   | 61,6  |   |         | 155 |   | 52,1  |   |
|        | 167 |   | 60,9  |   |         | 154 |   | 51,4  |   |
|        | 166 |   | 60,2  |   |         | 153 |   | 50,7  |   |
| 14     | 165 |   | 59,5  |   |         | 152 |   | 50,0  |   |
|        | 164 |   | 58,8  |   |         | 151 |   | 49,3  |   |
|        | 163 |   | 58,1  |   |         | 150 |   | 48,6  |   |
|        | 162 |   | 57,4  |   |         | 149 |   | 47,9  |   |
|        | 161 |   | 56,7  |   |         | 148 |   | 47,2  |   |
|        | 160 |   | 56,0  |   |         | 147 |   | 46,5  |   |
|        | 159 |   | 55,3  |   |         | 146 |   | 45,8  |   |
|        | 158 |   | 54,6  |   |         | 145 |   | 45,1  |   |
|        | 157 |   | 53,9  |   |         | 144 |   | 44,4  |   |
|        | 156 |   | 53,2  |   |         | 143 |   | 43,7  |   |
|        | 155 |   | 52,5  |   |         | 142 |   | 43,0  |   |
|        | 154 |   | 51,8  |   |         | 141 |   | 42,3  |   |
|        | 153 |   | 51,1  |   |         | 140 |   | 41,6  |   |
|        | 152 |   | 50,4  |   |         | 139 |   | 40,9  |   |
|        | 151 |   | 49,7  |   |         | 138 |   | 40,2  |   |
|        | 150 |   | 49,0  |   |         | 137 |   | 39,5  |   |
|        | 149 |   | 48,3  |   |         | 136 |   | 38,8  |   |
|        | 148 |   | 47,6  |   |         | 135 |   | 38,1  |   |
|        | 147 |   | 46,9  |   |         | 134 |   | 37,4  |   |
|        | 146 |   | 46,2  |   |         | 133 |   | 36,7  |   |
|        | 145 |   | 45,5  |   |         | 132 |   | 36,0  |   |
|        | 144 |   | 44,8  |   |         | 131 |   | 35,3  |   |
|        | 143 |   | 44,1  |   |         | 130 |   | 34,6  |   |
|        | 142 |   | 43,4  |   |         | 129 |   | 33,9  |   |
|        | 141 |   | 42,7  |   |         | 128 |   | 33,2  |   |
|        | 140 |   | 42,0  |   |         | 127 |   | 32,5  |   |
|        | 139 |   | 41,3  |   |         | 126 |   | 31,8  |   |
|        | 138 |   | 40,6  |   |         | 125 |   | 31,1  |   |
|        | 137 |   | 39,9  |   |         | 124 |   | 30,4  |   |
|        | 136 |   | 39,2  |   |         | 123 |   | 29,7  |   |
|        | 135 |   | 38,5  |   |         | 122 |   | 29,0  |   |
|        | 134 |   | 37,8  |   |         | 121 |   | 28,3  |   |
|        | 133 |   | 37,1  |   |         | 120 |   | 27,6  |   |
|        | 132 |   | 36,4  |   |         | 119 |   | 26,9  |   |
|        | 131 |   | 35,7  |   |         | 118 |   | 26,2  |   |
|        | 130 |   | 35,0  |   |         | 117 |   | 25,5  |   |
|        | 129 |   | 34,3  |   |         | 116 |   | 24,8  |   |
|        | 128 |   | 33,6  |   |         | 115 |   | 24,1  |   |
|        | 127 |   | 32,9  |   |         | 114 |   | 23,4  |   |
|        | 126 |   | 32,2  |   |         | 113 |   | 22,7  |   |
|        | 125 |   | 31,5  |   |         | 112 |   | 22,0  |   |
|        | 124 |   | 30,8  |   |         | 111 |   | 21,3  |   |
|        | 123 |   | 30,1  |   |         | 110 |   | 20,6  |   |
|        | 122 |   | 29,4  |   |         | 109 |   | 19,9  |   |
|        | 121 |   | 28,7  |   |         | 108 |   | 19,2  |   |
|        | 120 |   | 28,0  |   |         | 107 |   | 18,5  |   |
|        | 119 |   | 27,3  |   |         | 106 |   | 17,8  |   |
|        | 118 |   | 26,6  |   |         | 105 |   | 17,1  |   |
|        | 117 |   | 25,9  |   |         | 104 |   | 16,4  |   |
|        | 116 |   | 25,2  |   |         | 103 |   | 15,7  |   |
|        | 115 |   | 24,5  |   |         | 102 |   | 15,0  |   |
|        | 114 |   | 23,8  |   |         | 101 |   | 14,3  |   |
|        | 113 |   | 23,1  |   |         | 100 |   | 13,6  |   |
|        | 112 |   | 22,4  |   |         | 99  |   | 12,9  |   |
|        | 111 |   | 21,7  |   |         | 98  |   | 12,2  |   |
|        | 110 |   | 21,0  |   |         | 97  |   | 11,5  |   |
|        | 109 |   | 20,3  |   |         | 96  |   | 10,8  |   |
|        | 108 |   | 19,6  |   |         | 95  |   | 10,1  |   |
|        | 107 |   | 18,9  |   |         | 94  |   | 9,4   |   |
|        | 106 |   | 18,2  |   |         | 93  |   | 8,7   |   |
|        | 105 |   | 17,5  |   |         | 92  |   | 8,0   |   |
|        | 104 |   | 16,8  |   |         | 91  |   | 7,3   |   |
|        | 103 |   | 16,1  |   |         | 90  |   | 6,6   |   |
|        | 102 |   | 15,4  |   |         | 89  |   | 5,9   |   |
|        | 101 |   | 14,7  |   |         | 88  |   | 5,2   |   |
|        | 100 |   | 14,0  |   |         | 87  |   | 4,5   |   |
|        | 99  |   | 13,3  |   |         | 86  |   | 3,8   |   |
|        | 98  |   | 12,6  |   |         | 85  |   | 3,1   |   |
|        | 97  |   | 11,9  |   |         | 84  |   | 2,4   |   |
|        | 96  |   | 11,2  |   |         | 83  |   | 1,7   |   |
|        | 95  |   | 10,5  |   |         | 82  |   | 1,0   |   |
|        | 94  |   | 9,8   |   |         | 81  |   | 0,3   |   |
|        | 93  |   | 9,1   |   |         | 80  |   | -0,4  |   |
|        | 92  |   | 8,4   |   |         | 79  |   | -1,1  |   |
|        | 91  |   | 7,7   |   |         | 78  |   | -1,8  |   |
|        | 90  |   | 7,0   |   |         | 77  |   | -2,5  |   |
|        | 89  |   | 6,3   |   |         | 76  |   | -3,2  |   |
|        | 88  |   | 5,6   |   |         | 75  |   | -3,9  |   |
|        | 87  |   | 4,9   |   |         | 74  |   | -4,6  |   |
|        | 86  |   | 4,2   |   |         | 73  |   | -5,3  |   |
|        | 85  |   | 3,5   |   |         | 72  |   | -6,0  |   |
|        | 84  |   | 2,8   |   |         | 71  |   | -6,7  |   |
|        | 83  |   | 2,1   |   |         | 70  |   | -7,4  |   |
|        | 82  |   | 1,4   |   |         | 69  |   | -8,1  |   |
|        | 81  |   | 0,7   |   |         | 68  |   | -8,8  |   |
|        | 80  |   | 0,0   |   |         | 67  |   | -9,5  |   |
|        | 79  |   | -0,7  |   |         | 66  |   | -10,2 |   |
|        | 78  |   | -1,4  |   |         | 65  |   | -10,9 |   |
|        | 77  |   | -2,1  |   |         | 64  |   | -11,6 |   |
|        | 76  |   | -2,8  |   |         | 63  |   | -12,3 |   |
|        | 75  |   | -3,5  |   |         | 62  |   | -13,0 |   |
|        | 74  |   | -4,2  |   |         | 61  |   | -13,7 |   |
|        | 73  |   | -4,9  |   |         | 60  |   | -14,4 |   |
|        | 72  |   | -5,6  |   |         | 59  |   | -15,1 |   |
|        | 71  |   | -6,3  |   |         | 58  |   | -15,8 |   |
|        | 70  |   | -7,0  |   |         | 57  |   | -16,5 |   |
|        | 69  |   | -7,7  |   |         | 56  |   | -17,2 |   |
|        | 68  |   | -8,4  |   |         | 55  |   | -17,9 |   |
|        | 67  |   | -9,1  |   |         | 54  |   | -18,6 |   |
|        | 66  |   | -9,8  |   |         | 53  |   | -19,3 |   |
|        | 65  |   | -10,5 |   |         | 52  |   | -20,0 |   |
|        | 64  |   | -11,2 |   |         | 51  |   | -20,7 |   |
|        | 63  |   | -11,9 |   |         | 50  |   | -21,4 |   |
|        | 62  |   | -12,6 |   |         | 49  |   | -22,1 |   |
|        | 61  |   | -13,3 |   |         | 48  |   | -22,8 |   |
|        | 60  |   | -14,0 |   |         | 47  |   | -23,5 |   |
|        | 59  |   | -14,7 |   |         | 46  |   | -24,2 |   |
|        | 58  |   | -15,4 |   |         | 45  |   | -24,9 |   |
|        | 57  |   | -16,1 |   |         | 44  |   | -25,6 |   |
|        | 56  |   | -16,8 |   |         | 43  |   | -26,3 |   |
|        | 55  |   | -17,5 |   |         | 42  |   | -27,0 |   |
|        | 54  |   | -18,2 |   |         | 41  |   | -27,7 |   |
|        | 53  |   | -18,9 |   |         | 40  |   | -28,4 |   |
|        | 52  |   | -19,6 |   |         | 39  |   | -29,1 |   |
|        | 51  |   | -20,3 |   |         | 38  |   | -29,8 |   |
|        | 50  |   | -21,0 |   |         | 37  |   | -30,5 |   |
|        | 49  |   | -21,7 |   |         | 36  |   | -31,2 |   |
|        | 48  |   | -22,4 |   |         | 35  |   | -31,9 |   |
|        | 47  |   | -23,1 |   |         | 34  |   | -32,6 |   |
|        | 46  |   | -23,8 |   |         | 33  |   | -33,3 |   |
|        | 45  |   | -24,5 |   |         | 32  |   | -34,0 |   |
|        | 44  |   | -25,2 |   |         | 31  |   | -34,7 |   |
|        | 43  |   | -25,9 |   |         | 30  |   | -35,4 |   |
|        | 42  |   | -26,6 |   |         | 29  |   | -36,1 |   |
|        | 41  |   | -27,3 |   |         | 28  |   | -36,8 |   |
|        | 40  |   | -28,0 |   |         | 27  |   | -37,5 |   |
|        | 39  |   | -28,7 |   |         | 26  |   | -38,2 |   |
|        | 38  |   | -29,4 |   |         | 25  |   | -38,9 |   |
|        | 37  |   | -30,1 |   |         | 24  |   | -39,6 |   |
|        | 36  |   | -30,8 |   |         | 23  |   | -40,3 |   |
|        | 35  |   | -31,5 |   |         | 22  |   | -41,0 |   |
|        | 34  |   | -32,2 |   |         | 21  |   | -41,7 |   |
|        | 33  |   | -32,9 |   |         | 20  |   | -42,4 |   |
|        | 32  |   | -33,6 |   |         | 19  |   | -43,1 |   |
|        | 31  |   | -34,3 |   |         | 18  |   | -43,8 |   |
|        | 30  |   | -35,0 |   |         | 17  |   | -44,5 |   |
|        | 29  |   | -35,7 |   |         | 16  |   | -45,2 |   |
|        | 28  |   | -36,4 |   |         | 15  |   | -45,9 |   |
|        | 27  |   | -37,1 |   |         | 14  |   | -46,6 |   |
|        | 26  |   | -37,8 |   |         | 13  |   | -47,3 |   |
|        | 25  |   | -38,5 |   |         | 12  |   | -48,0 |   |
|        | 24  |   | -39,2 |   |         | 11  |   | -48,7 |   |
|        | 23  |   | -39,9 |   |         | 10  |   | -49,4 |   |
|        | 22  |   | -40,6 |   |         | 9   |   | -50,1 |   |
|        | 21  |   | -41,3 |   |         | 8   |   | -50,8 |   |
|        | 20  |   | -42,0 |   |         | 7   |   | -51,5 |   |
|        | 19  |   | -42,7 |   |         | 6   |   | -52,2 |   |
|        | 18  |   | -43,4 |   |         | 5   |   | -52,9 |   |
|        | 17  |   | -44,1 |   |         | 4   |   | -53,6 |   |
|        | 16  |   | -44,8 |   |         | 3   |   | -54,3 |   |
|        | 15  |   | -45,5 |   |         | 2   |   | -55,0 |   |
|        | 14  |   | -46,2 |   |         | 1   |   | -55,7 |   |
|        | 13  |   | -46,9 |   |         | 0   |   | -56,4 |   |
|        | 12  |   | -47,6 |   |         | -1  |   | -57,1 |   |
|        | 11  |   | -48,3 |   |         | -2  |   | -57,8 |   |
|        | 10  |   | -49,0 |   |         | -3  |   | -58,5 |   |
|        | 9   |   | -49,7 |   |         | -4  |   | -59,2 |   |
|        | 8   |   | -50,4 |   |         | -5  |   | -59,9 |   |
|        | 7   |   | -51,1 |   |         | -6  |   | -60,6 |   |
|        | 6   |   | -51,8 |   |         | -7  |   | -61,3 |   |
|        | 5   |   | -52,5 |   |         | -8  |   | -62,0 |   |
|        | 4   |   | -53,2 |   |         | -9  |   | -62,7 |   |
|        | 3   |   | -53,9 |   |         | -10 |   | -63,4 |   |
|        | 2   |   | -54,6 |   |         | -11 |   | -64,1 |   |
|        | 1   |   | -55,3 |   |         | -12 |   | -64,8 |   |
|        | 0   |   | -56,0 |   |         | -13 |   | -65,5 |   |
|        | -1  |   | -56,7 |   |         | -14 |   | -66,2 |   |
|        | -2  |   | -57,4 |   |         | -15 |   | -66,9 |   |

Betrachtet man isoliert die 24 Patienten mit negativem SDS, also die Diabetiker mit Wachstumsrückstand, so beträgt deren mittlere Somatomedin-B-Konzentration 4,1 ug/ml. Diese Gruppe liegt damit – wie das Gesamtkollektiv aller Diabetiker mit ebenfalls 4,1 ug/ml Somatomedin-B – signifikant unter dem Kontrollkollektiv, jedoch nicht niedriger als juvenile Diabetiker mit positivem SDS.

Die beiden Patienten der Gruppe III mit Stoffwechselentgleisung zeigen zwar mit Werten von  $\text{SDS} = -2,5$  und  $-1,2$  eine stärkere Wachstumsverzögerung als der Durchschnitt der Diabetiker, dies läßt jedoch aufgrund der geringen Fallzahl keinerlei Schlüsse zu. Die Somatomedin-B-Konzentrationen liegen mit 4,3 ug/ml und 3,6 ug/ml im Bereich des gesamten Diabetikerkollektives.

Es lassen sich – durch die Bestimmung der Somatomedin-B-Aktivität im Plasma juveniler Diabetiker – somit keine differenzierteren Aussagen über die Einstellung des Diabetes oder die quantitative Ausprägung eines Wachstumsrückstandes machen.

### 6.3.2. Verlaufsbeobachtungen

Bei sechs juvenilen Diabetikern konnte im Abstand von zwei bis vier Monaten eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Dabei ergaben sich folgende Veränderungen:

| Nummer | Alter | SDS   | SOM-B | Gruppe |
|--------|-------|-------|-------|--------|
| [ 1    | 4/7   | - 1,6 | 3,8   | I      |
| 2      | 4/11  | - 1,4 | 3,4   | II     |
| [ 9    | 9/7   | - 0,1 | 2,6   | I      |
| 11     | 9/10  | + 0,5 | 3,2   | I      |
| [ 12   | 10/6  | - 2,5 | 4,3   | III    |
| 14     | 10/8  | - 2,6 | 3,3   | I      |
| [ 24   | 12/3  | + 1,0 | 3,5   | II     |
| 26     | 12/6  | + 0,7 | 4,3   | I      |
| [ 34   | 14/3  | - 1,7 | 3,3   | I      |
| 35     | 14/6  | - 1,5 | 2,7   | II     |
| [ 37   | 14/9  | + 1,1 | 2,9   | I      |
| 40     | 15/1  | + 1,0 | 5,0   | I      |

Obwohl sich in einigen Fällen die Parameter gleichsinnig änderten, ist eine qualitative Bewertung der Veränderungen aufgrund der kurzen Untersuchungsintervalle von zwei bis vier Monaten kaum möglich.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgeprägter Minderwuchs als Folge von juvenilem Diabetes mellitus tritt heute nur noch sehr selten auf. Die 36 in dieser Arbeit untersuchten Patienten lagen jedoch mit ihrer Körpergröße um durchschnittlich 0,25 Standardabweichungen unter dem Normalwert ihrer jeweiligen Altersgruppe. Daraus kann geschlossen werden, daß Diabetes mellitus bei Kindern nach wie vor zu geringfügigen Wachstumsverzögerungen führen kann.

Da weder ein Mangel an Wachstumshormon noch an Insulin ausschließlich dafür verantwortlich gemacht werden kann, wurden in dieser Arbeit die Serum-Somatomedin-B-Konzentrationen juveniler Diabetiker untersucht. Somatomedin-B ist ein wachstumshormonabhängiges Mediatorhormon aus der Gruppe der Somatomedine, die über weite Bereiche Homologien mit Insulin aufweisen. Die Somatomedin-B-Werte dieser Arbeit wurden in einem von YALOW (116) entwickelten Radioimmunoassay der KABI-DIAGNOSTICA (60), der geringfügig modifiziert wurde, bestimmt.

Verglichen mit einem Kontrollkollektiv von 24 gesunden Kindern der gleichen Altersstufe, deren durchschnittlicher Somatomedin-B-Plasmaspiegel bei 11,8 ug/ml lag, hatten die juvenilen Diabetiker eine statistisch hochsignifikant niedrigere Somatomedin-B-Aktivität mit nur 4,1 ug Somatomedin-B/ml Plasma.

Aus diesem Ergebnis kann geschlossen werden, daß juveniler Diabetes zu einer Verminderung der Somatomedin-B-Aktivität führt.

An einem erweiterten Kontrollkollektiv von 30 gesunden Kindern konnte die Altersabhängigkeit von Somatomedin-B dargestellt werden. Es steigt innerhalb des ersten Lebensjahres stark an, liegt

vom zweiten bis vierten Jahr bei etwa dem zweifachen Erwachsenenwert und fällt dann bis zum 14. Lebensjahr relativ kontinuierlich ab.

Der Mittelwert für Somatomedin-B bei elf gesunden Erwachsenen lag bei 5,8 ug/ml.

Um Einflüsse der Qualität der Diabeteseinstellung zu untersuchen, wurden die juvenilen Diabetiker je nach Stoffwechsellaage in drei Gruppen unterteilt.

Diese unterschieden sich zwar alle hochsignifikant vom Kontrollkollektiv, nicht jedoch untereinander.

Ob Diabetiker mit stärkeren Wachstumsverzögerungen mit noch niedrigeren Somatomedin-B-Spiegeln korrelieren, konnte jedoch nicht differenziert werden.

Sechs Verlaufsbeobachtungen über zwei bis vier Monate ergaben, vermutlich aufgrund der kurzen Untersuchungsintervalle, keine aussagekräftigen Veränderungen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich somit, daß bei der Pathogenese des Minderwuchses juveniler Diabetiker neben genetischen und exogenen Faktoren auch eine Erniedrigung der Somatomedin-B-Aktivität eine Rolle spielt.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. S. Almquist  
Studies of sulfation factor activity of human serum.  
Effect of human growth hormone on sulfation factor  
levels in pituitary dwarfism.  
Acta endocrin. 35, 381 (1960)
2. S. Almquist  
Studies on sulfation factor activity of human serum.  
Serum sulfation factor in hypopituitarism and acro-  
megaly.  
Acta endocrin. 36, 577 (1961)
3. S. Almquist, I. Rune  
Studies on sulfation factor activity of human serum.  
The variation of sulfation factor with age.  
Acta endocrin. 36, 566 (1961)
4. S. Almquist, T. Falkheden  
Studies on sulfation factor activity of human serum.  
Rate of decrease of serum sulfation factor after  
hypophysectomy.  
Acta endocrin. 37, 315 (1961)
5. G.R. Beaton, J. Sagel and L.A. Distiller  
Somatomedin activity in cerebrospinal fluid.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. Disord. 40:736-37 (1975)
6. N. Bergqvist  
The growth of juvenile diabetics.  
Acta endocrin. 15, 133 (1954)
7. R. Bihrer  
Erkrankungsalter und Wachstumsverlauf beim jugend-  
lichen Diabetes mellitus in der ärztlichen Praxis  
Helv. Paed. Acta 25, 312 (1970)
8. E. Binet, A. Schlumberger, J.-L. Chaussain, J.-C. Job  
L'activité somatomedin du serum chez l'enfant normal  
et dans les hypopituitarismes  
Arch. Franc. Péd. 31, 339 (1974)
9. I. K. Bogan  
Hands and wrists of the diabetic child: a roentgeno-  
logic study.  
American Journal of Dis. of Children 59, 805 (1940)
10. J. D. Boyd and A. H. Kantrow  
Retardation of growth in diabetic children.  
American Journal of Dis. of Children 55, 460 (1938)
11. R.H. Chochinov, I. K. Mariz and W. H. Daughaday  
Purification of rat serum somatomedin.  
58th Ann. Endocrine Soc. Meeting, Abstract (1976)

12. R. H. Chochinov, W. H. Daughaday  
Current concepts of somatomedin and other biologically related growth factors.  
Diabetes 25, 10 (1977)
13. Clemmons  
Further evidence for a common mechanism of action of somatomedin and insulin on fat cells.  
Isr. J. Med. Sci. to be published
14. K. L. Cohen and S. P. Nissley  
Comparison of somatomedin activity in rat serum and lymph.  
Endocrinology 97:654-58 (1975)
15. K. L. Cohen, G. Carpenter and K. J. Lembach  
Interaction of epidermal growth factor with cultured fibroblasts.  
Adv. Metab. Disord. 8:265-84 (1975)
16. K. L. Cohen, S. P. Nissley  
The serum half-life of somatomedin activity: Evidence for growth hormone dependence.  
Acta endocrin. 83, 243 (1976)
17. H. W. Conn, W. H. Daughaday  
Cirrhosis and diabetes. V. Serum human growth hormone levels in cirrhosis.  
J. Lab. Clin. Med. 76:678-88 (1970)
18. G. Costin, M. P. Kogut, L. S. Phillips, W. H. Daughaday  
Craniopharyngioma: The role of insulin in promoting postoperative growth.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 42:370-79 (1976)
19. J. O. Craig  
Growth as a measurement of control in the management of diabetic children.  
Postgraduate Medical Journal 46, 607 (1970)
20. W. H. Daughaday, W. D. Salmon jr., F. Alexander  
Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 7, 743 (1959)
21. W. H. Daughaday, J. K. Mariz  
Conversion of proline-U- $^{14}C$  to labelled hydroxyprolin by rat cartilage in vitro; Effect of hypophysectomy, growth hormone and cortisol.  
J. Lab. Clin. Med. 59, 741 (1962)
22. W. H. Daughaday, M. L. Parker  
Sulfation factor measurement as an aid in the recognition of pituitary dwarfism.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 23, 638 (1963)

23. W. H. Daughaday, C. Reeder  
Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone.  
J. Lab. Clin. Med. 68, 375 (1967)
24. W. H. Daughaday, J. N. Heins, L. Srivastava, C. Hammer  
Sulfation factor: Studies of its removal from plasma and metabolic fate in cartilage.  
J. Lab. Clin. Med. 72, 803 (1968)
25. W. H. Daughaday, K. Hall, M. S. Raben, W. D. Salmon  
Somatomedin: Proposed designation for sulfation factor  
Nature 235, 107 (1972)
26. W. H. Daughaday  
Somatomedin levels in human beings.  
Adv. Metab. Disord. 8, 159 (1975)
27. W. H. Daughaday, L. S. Phillips, A. C. Herington  
Somatomedin generation by perfused livers.  
Adv. Metab. Disord. 8:151-57 (1975)
28. W. H. Daughaday  
Regulation of skeletal growth by sulfation factor.  
Adv. Intern. Med. 17:237-63 (1971)
29. W. H. Daughaday, A. C. Herington, L. S. Phillips  
The regulation of growth by endocrines.  
Ann. Rev. Physiol. 37:211-44 (1975)
30. W. H. Daughaday, D. M. Kipnis  
The growth promoting and anti-insulin actions of somatotropin.  
Recent Prog. Horm. Res. 22:49-99 (1966)
31. J. M. Dehnel, P. D. McConaghey, M. J. O. Francis  
Fractionation of liver somatomedin activity by ultrafiltration.  
Endocrin. 62:355-61 (1974)
32. M. V. L. Du Caju, J. L. Van den Brande  
Plasma somatomedin levels in growth disturbances.  
Acta Paediatr. Scand. 62, 96 (1973)
33. N. C. Dulak, H. M. Temin  
A partially purified polypeptide fraction from rat liver cell conditioned medium with multiplication-stimulating activity for embryo fibroblasts.  
J. Cell. Physiol. 81:153-60 (1973)
34. M. J. Elders, B. S. Wingfield, L. M. McNatt  
Glucocorticoid therapy in children. Effect on somatomedin secretion.  
American J. Dis. Child. 129, 1393 (1975)

35. N. Evans, V. P. Robinson, J. Lister  
Growth and bone age of juvenile diabetics.  
Arch. of Dis. in Childhood 47, 589 (1972)
36. J. W. Finkelstein, J. Kream, A. Ludan, L. Hellman  
Sulfation factor (somatomedin): An explanation for  
continued growth in the absence of immunoassayable  
growth hormone in patients with hypothalamic tumors.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 35:13-17 (1972)
37. E. R. Froesch, U. Schlumpf, R. Heimann, J. Lapf  
Purification procedures for NSILA-S.  
Adv. Metab. Disord. 8:203-10 (1975)
38. L. Fryklund, A. Skottner, H. Sievertson, B. Westmark  
Somatomedin A and B. Isolation, chemistry and in  
vivo effects.  
The department of Endocrinology and Metabolism,  
Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (1975)
39. L. Fryklund, K. Uthne, H. Sievertson, B. Westmark  
Isolation and characterization of polypeptides from  
human plasma enhancing the growth of normal cells in  
culture  
Biochem. Biophys. Res. Comm. 61, 950 (1974)
40. L. Fryklund, K. Uthne, H. Sievertson  
Identification of two somatomedin A active polypep-  
tides and in vivo effects of a somatomedin A concen-  
trate.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 61:957-62 (1974)
41. G. Giordano, E. Foppiani, F. Minuto, D. Perroni  
Growth hormone and somatomedin behaviour in the new-  
born.  
Acta endocrin. 81, 449 (1976)
42. D. Gospodarowicz, P. Rudland, J. Lindstrom  
Fibroblast growth factor (FGF): Its localization,  
purification, mode of action, and physiological sig-  
nificance.  
Adv. Metab. Disord. 8:302-36 (1975)
43. D. B. Grant, J. Hambley, D. Becker, B. L. Pimstone  
Reduced sulfation factor in undernourished children  
Arch. Dis. Child. 48, 596 (1973)
44. C. M. Guest  
The Mauriac syndrome. Dwarfism, hepatomegaly and  
obesity with juvenile diabetes mellitus.  
Diabetes 2:415-17 (1953)
45. K. Hall  
Quantitative determination of the sulfation factor  
activity in human serum.  
Acta endocrin. 63,338 (1970)

46. K. Hall, K. Takano, L. Fryklund, H. Sievertsson  
Somatomedins.  
Adv. Metab. Disord. 8:19-46 (1975)
47. K. Hall, K. Uthne  
Some biological properties of purified sulfation  
factor from human serum.  
Acta med. scand. 190, 137 (1971)
48. K. Hall  
Effect of intravenous administration of human  
growth hormone on sulfation factor activity in  
serum of hypopituitary subjects.  
Acta endocrin. 66, 491 (1971)
49. K. Hall  
Human somatomedin. Determination, occurrence, bio-  
logical activity and purification.  
Acta endocrin. Suppl. 163, 1-52 (1972)
50. K. Hall, P. Olin  
Sulfation factor activities and growth rate during  
long-term treatment of patients with pituitary  
dwarfism with human growth hormone.  
Acta endocrin. 69, 417 (1972)
51. K. Hall, M. Bozgyic  
Stimulation of  $^{35}\text{S}$  incorporation into embryonic  
chick cartilage by extract from rat muscle.  
Horm. Metab. Res. 1:235-40 (1969)
52. K. Hall, K. Uthne  
Human growth hormone and sulfation factor.  
Excerpta Medica (1972)
53. G.-A. von Harnack (Hrsg.)  
Kinderheilkunde  
Berlin Heidelberg New York (1977)
54. C. A. Hernberg, P. E. Heikel  
The skeletal age in diabetic children.  
Acta Paediatrica 40, 486 (1951)
55. R. L. Hintz, J. M. Seeds, R. E. Johnsonbaugh  
Somatomedin and growth hormone in the newborn.  
Paediat. Res. 8, 369 (1973)
56. R. L. Hintz  
Competitive binding of somatomedin to the insulin  
receptors of adipocytes, chondrocytes, and liver  
membranes.  
Proc. Natl. Acad. Sci., USA 69:2351-2353 (1972)
57. R. L. Jackson, H. G. Kelly  
Growth of children with diabetes mellitus in  
relationship to level of control of the disease.  
Journal of Pediatrics 29, 316 (1946)

58. A. Jakob, C. Hauri, E. F. Froesch  
Nonsuppressible insulin-like activity in human serum:  
III. Differentiation of two distinct molecules with  
nonsuppressible ILA.  
J. Clin. Invest. 47:2678-2688 (1968)
59. E. P. Joslin, H. F. Root, P. White  
Growth, development and prognosis of diabetic children.  
J. of the Amer. Med. Asso. 85, 420 (1925)
60. KABI Research Department  
Set for RadioImmunoAssay SOMATOMEDIN B  
Deutsche KABI GmbH, München
61. K. W. Kastrup, H. H. Andersen  
Studies on somatomedin in newborn and its relationship to the excretion of growth hormone in urine.  
Ped. Res. 9, 683 (1975)
62. F. M. Kenny, H. J. Guyda, J. C. Wright, H. G. Friesen  
Prolactin and somatomedin in hypopituitary patients with "catch-up" growth following operations for craniopharyngioma.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 36:378-80 (1973)
63. M. D. Kogut, S. A. Kaplan, C. S. N. Shimizu  
Growth retardation: Use of sulfation factor as a bioassay for growth hormone.  
Pediatrics 31, 538 (1963)
64. A. Labhart  
Recent investigation of the nature of nonsuppressible, acid-ethanol soluble insulin-like activity (NSILA-S)  
Isr. J. Med. Sci. 8:901-904 (1972)
65. Y. Larsson, G. Sterky  
Long-term prognosis in juvenile diabetes mellitus.  
Acta Paediatrica 51, 130 (1962)
66. S. Lawrence, M. D. Phillips, B. S. Young  
Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotocin-diabetic rats.  
Diabetes 25:516-27 (1976)
67. M. Lecornu  
Le facteur serique de sulfation (somatomedine) dans les retards de croissance, le gigantisme cérébral et l'acromégalie.  
Arch. Franc. Péd. 30, 595 (1973)
68. R. Leopold  
Erkrankungsalter und Wachstumsverlauf beim jugendlichen Diabetes mellitus  
Helvetica Paediatrica Acta 15, 336 (1960)
69. Margo P. Cohen, K. Jasti, D. Rye  
Somatomedin in insulin-dependent diabetes mellitus.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 45, 236 (1977)

70. P. McConaghey, S. B. Slegde  
Production of sulfation factor by the perfused liver.  
Nature (London) 225, 1249 (1970)
71. P. McConaghey  
The production of sulfation factor by rat liver.  
J. Endocrin. 52, 1 (1972)
72. P. McConaghey, J. Dehnel  
Preliminary studies of sulfation factor production by  
rat kidney  
J. Endocrin. 52, 587 (1972)
73. H. H. Newman, F. N. Freeman, K. J. Holzinger  
Twins: A study of heredity and environment.  
Chicago (1937)
74. K. Nishikawa, H. A. Armelin, G. Sato  
Control of ovarian cell growth in culture by serum  
and pituitary factors.  
Prog. Natl. Acad. Sci. 72:483-87 (1975)
75. R. W. Pierson, H. M. Temin  
The partial purification from calf serum of a frac-  
tion with multiplication-stimulating activity for  
chicken fibroblasts in cell culture and with non-  
suppressible insulin-like activity.  
J. Cell Physiol. 79:319-30 (1972)
76. L. S. Phillips, H. S. Young  
Nutrition and somatomedin II. Serum somatomedin  
activity and cartilage growth in streptozotocin-  
diabetic rats.  
Diabetes 25:516 (1976)
77. B. L. Pimstone, W. Wittmann, J. D. L. Hansen  
Growth hormone and kwashiorkor. Role of protein in  
growth hormone homeostasis.  
Lancet 779 (1966)
78. B. L. Pimstone, D. J. Becker, J. D. L. Hansen  
Human growth hormone in protein-calorie malnutrition.  
Excerpta Medica, Amsterdam (1972)
79. H. Pond  
Some aspects of growth in diabetic children.  
Postgrad. Med. Jour. 46, 616 (1970)
80. G. F. Powell, J. A. Brasel, R. M. Blizzard  
Emotional deprivation and growth retardation simula-  
ting idiopathic hypopituitarism.  
New Engl. J. Med. 276, 1271 (1967)
81. A. Prader, J. M. Tanner, G. A. von Harnack  
Catch-up growth following illness or starvation.  
J. Pediatr. 62, 646 (1963)

82. I. M. Rabinowitch, E. V. Bazin  
A statistical study of the rate of skeletal growth  
in juvenile diabetes.  
Arch. Dis. Childhood 4, 125 (1929)
83. L. Raith  
Einführung in radioimmunologische Methoden  
Byk-Mallinckrodt Radionpharmazeutika-Diagnostika,  
Frankfurt a. M. (1975)
84. P. Saenger, E. Wiedemann, E. Schwartz,  
Somatomedin and growth after renal transplantation  
Pediatr. Res. 8, 163 (1974)
85. P. Saenger, E. Wiedemann, S. Korth-Schutz  
Serum somatomedin and growth in chronic renal  
failure and after renal transplantation.  
Acta Paed. Scand. 63, 329 (1974)
86. P. Saenger, E. Schwartz, E. Wiedemann  
The interaction of growth hormone, somatomedin and  
oestrogen in patients with Turner's syndrome.  
Acta Endocrin. 81:9-18 (1976)
87. W. D. Salmon jr., W. H. Daughaday  
Sulfation factor, a serum component mediating the  
action of growth hormone in stimulating incorpora-  
tion of sulfate into cartilage.  
J. Clin. Invest. 35, 733 (1956)
88. W. D. Salmon jr., W. H. Daughaday  
A hormonally controlled serum factor which stimu-  
lates sulfate incorporation by cartilage in vitro.  
J. Lab. Clin. Med. 49, 825 (1957)
89. W. D. Salmon jr., M. R. DuVall  
A serum fraction with sulfation factor activity  
stimulates in vitro incorporation of leucine and  
sulfate into protein-polysaccharide complexes,  
uridine into RNA and thymidine into DNA of costal  
cartilage from hypophysectomized rats.  
Endocrinology 86, 721 (1970)
90. W. D. Salmon jr., M. R. DuVall  
In vitro stimulation of leucine incorporation into  
muscle and cartilage protein by a serum fraction  
with sulfation factor activity: Differentiation of  
effects from those of growth hormone and insulin.  
Endocrinology 87, 1168 (1970)
91. R. M. Schimpff, M. Donnadiou  
Quantitative determination of somatomedin in human  
serum.  
Biomedicine 19, 142 (1973)

92. R. M. Schimpff, M. Donnadieu, M. Gourmelen, F. Girard  
The effects of HGH treatment on somatomedin levels in serum.  
Horm. Med. Res. 6, 494 (1974)
93. R. M. Schimpff, D. Lebrech, M. Donnadieu  
Somatomedin production in normal adults and cirrhotic patients.  
Acta Endocrin. 86, 355 (1977)
94. J. Shields  
Monozygotic twins brought up together and apart.  
London (1962)
95. H. Sievertsson, L. Fryklund, K. Uthne, K. Hall  
Isolation and chemistry of human somatomedins A and B.  
Advance. Metab. Disorders 8, 47 (1975)
96. G. L. Smith, H. M. Temin.  
Purified multiplication-stimulating activity from rat liver cell conditioned medium: Comparison of biological activities with calf serum, insulin and somatomedin.  
J. Cell Physiol. 34:181-92 (1974)
97. G. Sterky  
Growth pattern in juvenile diabetes.  
Acta Paed. Scand. 56, 80 (1967)
98. M. C. Stuart, L. Lazarus  
Somatomedins  
M. J. Aust. 1, 816 (1975)
99. H. Svan, K. Hall, M. Ritzen, K. Takano, A. Skottner  
Somatomedin A and B in serum from neonates, their mothers and cord blood.  
Acta Endocrin. 85, 636 (1977)
100. K. Takano, K. Hall, L. Fryklund, A. Holmgren  
Somatomedin A in human serum determined by radio-receptorassay.  
Acta Endocrin. 82, 449 (1976)
101. L. Tato, M. V. L. Du Caju, C. Prevot, R. Rappaport  
Early variations of plasma somatomedin activity in the newborn.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, 534 (1975)
102. L. E. Underwood, et al  
Human somatomedin, the growth hormone-dependent sulfation factor is antilipolytic.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 35:194-198 (1972)
103. K. Uthne, T. Uthne  
Influence of liver resection and regeneration on somatomedin activity in sera from normal and hypophysectomized rats.  
Acta Endocrin. 71, 255 (1972)

104. K. Uthne  
Human somatomedins. Purification and some studies on their biological actions.  
*Acta Endocrin.* 1, 175 (1973)
105. J. L. Van den Brande  
Plasma somatomedin. Studies on some of its characteristics and on its relationship with growth hormone. Doctoral Thesis, Erasmus University, Rotterdam (1973)
106. J. L. Van den Brande, S. Van Buul, U. Heinrich  
Further observations on plasma somatomedin activity in children.  
*Adv. Metab. Disord.* 8, 171 (1975)
107. J. L. Van den Brande, J. L. Van Wyk, J. J. Weaver  
Partial characterization of sulfation and thymidine factors in acromegalic plasma.  
*Acta Endocrin.* 66:65-81 (1971)
108. J. L. Van den Brande, M. V. L. Du Caju  
Plasma somatomedin activity in children with growth disturbances.  
*Human Growth Hormone Research* 74, 612 (1973)
109. J. L. Van Wyk, L. E. Underwood, R. L. Hintz  
The somatomedins. A family of insulin-like hormones under growth hormone control.  
*Recent Progress Horm. Res.* 36, 259 (1974)
110. J. L. Van Wyk, L. E. Underwood, J. B. Baseman  
Explorations of the insulin-like and growth-promoting properties of somatomedin by membrane receptor assays.  
*Adv. Metab. Disord.* 8:128-50 (1975)
111. R. Wagner, P. White, I. K. Bogan  
Diabetic dwarfism  
*Amer. J. Dis. Children* 63, 667 (1942)
112. A. Wasteson, B. Westermark, K. Uthne  
Somatomedin A and B: Demonstration of two different somatomedin-like components in human plasma.  
*Advanc. Metab. Disorders* 8, 101 (1975)
113. B. Westermark, A. Wasteson  
The response of cultured human normal glial cells to growth factors.  
*Advanc. Metab. Disorders* 8, 85 (1975)
114. J. P. G. Williams, S. Hughes  
Somatomedin activity from rat livers perfused with human growth hormone.  
*J. Endocrin.* 63, 585 (1974)

- 
115. A. Wu, D. B. Grant, J. Hambley, A. J. Levi  
Reduced serum somatomedin activity in patients with  
chronic liver disease.  
Clin. Sci. molec. med. 47, 359 (1974)
116. R. S. Yalow, K. Hall, R. Luft  
Radioimmunoassay of somatomedin B.  
J. Clin. Invest. 55, 127 (1975)
117. R. S. Yalow, K. Hall, R. Luft  
Immunoreactive somatomedin B in urine.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 638 (1975)
118. H. Yde  
Growth hormone dependent sulfation factor in serum  
of untreated diabetics.  
Lancet 19, 625 (1964)
119. R. B. Tattersall, D.A. Pyke  
Growth in diabetic children. Studies in identical  
twins.  
Lancet 11, 1106 (1973)
120. R. A. Hogue, R. A. Bradshaw and W. A. Frazier  
Nerve growth factor: Structure and mechanism of  
action  
Adv. Metabol. Disorder 8, 285 (1975)
121. L. Fryklund, H. Sievertsson  
Primary Structure of Somatomedin-B  
A growth hormone-dependent serum factor with protease  
inhibiting activity  
Febs Letters 37, 55 (1978)

Herrn Professor Dr. Butenandt danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die herzliche Arbeitsatmosphäre, sowie die allzeit rasche und aufmunternde Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. K. Betke bin ich für die großzügige Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die Übernahme des Coreferats zu Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. P. Ripperger, der mich in die radioimmunologische Arbeitstechnik einführte und mir ebenso wie die med. techn. Assistentinnen des endokrinologischen Labors jederzeit mit Rat zur Seite stand.

Herrn Dr. E. Wittermann danke ich für die nette Zusammenarbeit bei der Untersuchung der Patienten in Wessobrunn.

Frl. B. Drozdowski war mir bei der Erstellung des Manuskripts behilflich, wofür ich mich hier nochmals ebenso bedanken möchte wie bei Herrn L. Gschwandtner für die technische Hilfe.

## Lebenslauf

Am 31. Oktober 1953 wurde ich als zweites Kind des Vermessungs-  
amtmannes Hans Seeholzer und seiner Ehefrau Margarete, geb.  
Gschwandtner, in Erding geboren. Mit 7 Jahren trat ich in die  
Volksschule ein. Ab 1964 besuchte ich das Gymnasium Erding, wobei  
mein besonderes Interesse den naturwissenschaftlichen Fächern galt.  
Das Abitur legte ich 1973 mit Erfolg ab. Im Wintersemester desselben  
Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität München.  
Nach vier Semestern unternahm ich die ärztliche Vorprüfung -  
1977, 1979 und 1980 den drei Abschnitten der ärztlichen Prüfung.  
Im Juni 1980 erhielt ich meine Approbation.









